VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

# PATOLOGÍA MOLECULAR

# TEMA 14. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR NUTRIENTES

**Ioannis Deligiannis**

Departamento Bioquímica y Biología Molecular
(3ª Planta Facultad Farmacia – Despacho 3.58)

ioannis.deligiannis@uv.es

# Índice


- Introducción:
  - Definición de Nutrigenómica
  - Herramientas de la Nutrigenómica
- Regulación por carbohidratos
- Regulación por lípidos
- Regulación por aa y nucleótidos
- Regulación por vitaminas
- Regulación por minerales

# Definición de Nutrigenómica

►La **nutrigenómica**, en un sentido amplio, es la ciencia que explica los mecanismos moleculares por los que los componentes de los alimentos, tanto nutrientes como otros compuestos químicos no nutrientes, afectan a la salud de los individuos a través de la alteración de la estructura y expresión de sus genes.

►*«Dos personas pueden seguir la misma dieta, pero sus cuerpos pueden responder de forma muy diferente. Esto se debe a que los nutrientes interactúan con los genes, y las variaciones genéticas, como los SNP, o los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, influyen en la forma en que se expresan esos genes. La nutrigenómica tiene como objetivo comprender estas interacciones para avanzar hacia una nutrición personalizada».*

# Definición de Nutrigenómica

►Las diferencias fenotípicas que distinguen a los individuos de la especie humana, se deben en gran medida a las diferencias en la secuencia de sus genes, fundamentalmente centrada en la existencia de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP), a las variantes en el número de copias (CNV), así como al patrón de metilación génico.

**Diet can modulate gene expression, thereby influencing health and disease risk**

Outlook | Published: 22 December 2010

# Epigenetics: Tales of adversity

Farooq Ahmed

*Nature* **468**, S20 (2010) | Cite this article

OUTLOOK NUTRIGENOMICS

Children wait to be fed during the Dutch Hongerwinter of 1944–1945.

EPIGENETICS

# Tales of adversity

*Genetic studies of people conceived during famine reveals that prenatal malnutrition lingers long after the event.*

## Exemplo Nutrigenomico

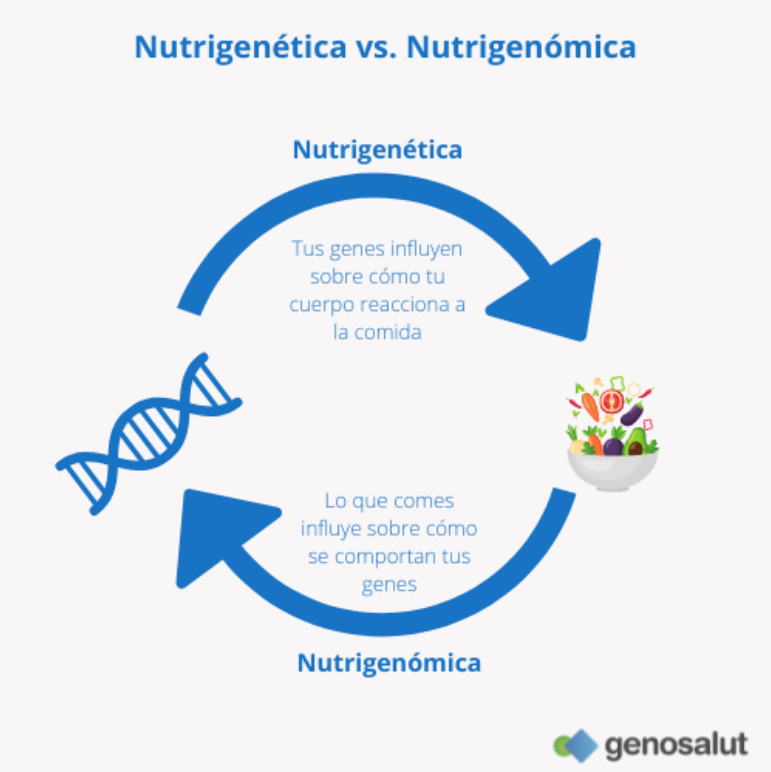
**Marcas epigenéticas**: Décadas más tarde, estas personas **presentaban marcadores químicos distintivos (metilación) en el gen IGF2**, que influye en el crecimiento y el metabolismo.

**Riesgos para la salud a largo plazo**: Presentaban tasas más elevadas de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta en comparación con sus hermanos.

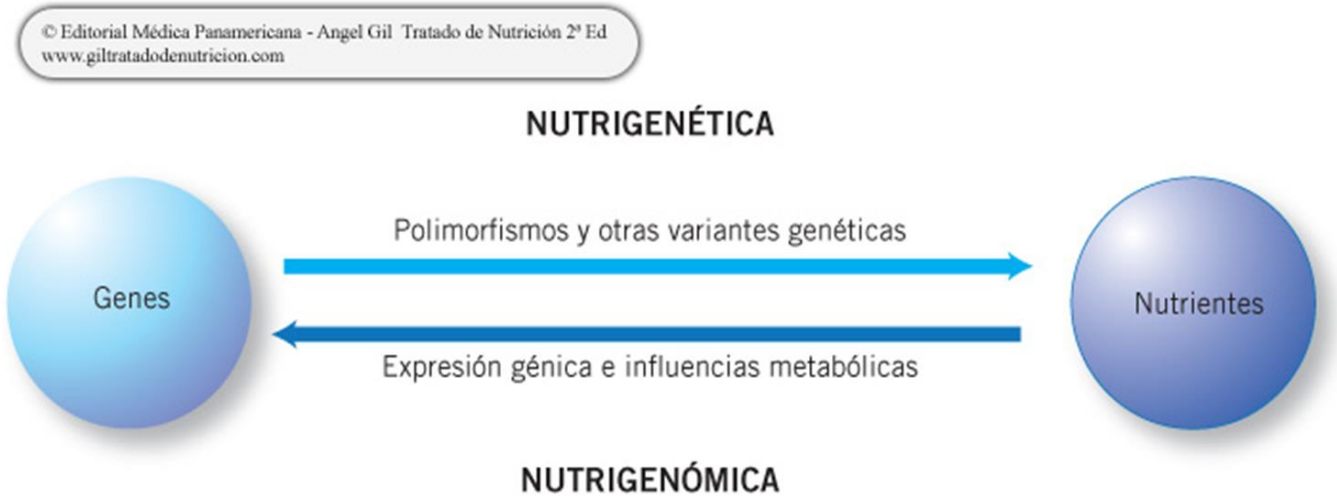
**Efectos intergeneracionales**: Algunos de estos cambios se transmitieron incluso **a la tercera generación**, afectando a los nietos de las víctimas originales de la hambruna.

# Nutrigenómica vs Nutrigenética

La **nutrigenómica** estudia los efectos de los componentes de la dieta sobre la modulación de la expresión génica de un individuo.
La **nutrigenética** es el estudio de la expresión de los genes en respuesta a nutrientes específicos, pero condicionada por las variantes génicas individuales.




El objetivo de la nutrigenética es generar recomendaciones específicas sobre la mejor composición de la dieta para el óptimo beneficio de cada individuo, es decir, conseguir una "nutrición personalizada".



# Diet can modify gene activity → influencing health and disease risk

## EXAMPLE: ALCOHOL METABOLISM AND ALDH2 POLYMORPHISM

A genetic variant affects the activity of a detoxifying enzyme, modifying the response to alcohol and associated health risk.

### 1. Nutrient / Compound

**Alcohol (ethanol)**

Bioactive compound from the diet

### 2. Gene & Variant

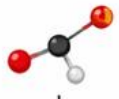
***ALDH2* gene**

**rs671 (G>A)**
***ALDH2**2 allele**

The variant encodes an inactive *ALDH2* enzyme

### 3. Molecular Mechanism

Ethanol ($CH_3CH_2OH$) → (ADH) → Acetaldehyde ($CH_3CHO$) → Acetate ($CH_3COO^-$)



ALDH2*2 ✕

Accumulation of acetaldehyde (toxic)

### 4. Phenotypic Effect

**Asian populations (East Asians)**

**~540 million people** (~7.3% of the world population)

**After alcohol**

- Facial flushing
- Tachycardia
- Nausea
- Headache

Increased risk of certain diseases (e.g., esophageal cancer)

### Why is this a nutrigenomics example?

- Alcohol (a dietary component) interacts with a gene variant (*ALDH2**2*).
- This alters enzyme activity → acetaldehyde accumulation.
- The molecular change leads to a phenotypic response and disease risk.
- Demonstrates how diet–gene interactions shape health outcomes.

### Key takeaway

The same dietary exposure (alcohol) can have different effects depending on genetic background.
This is the basis of **precision nutrition**.

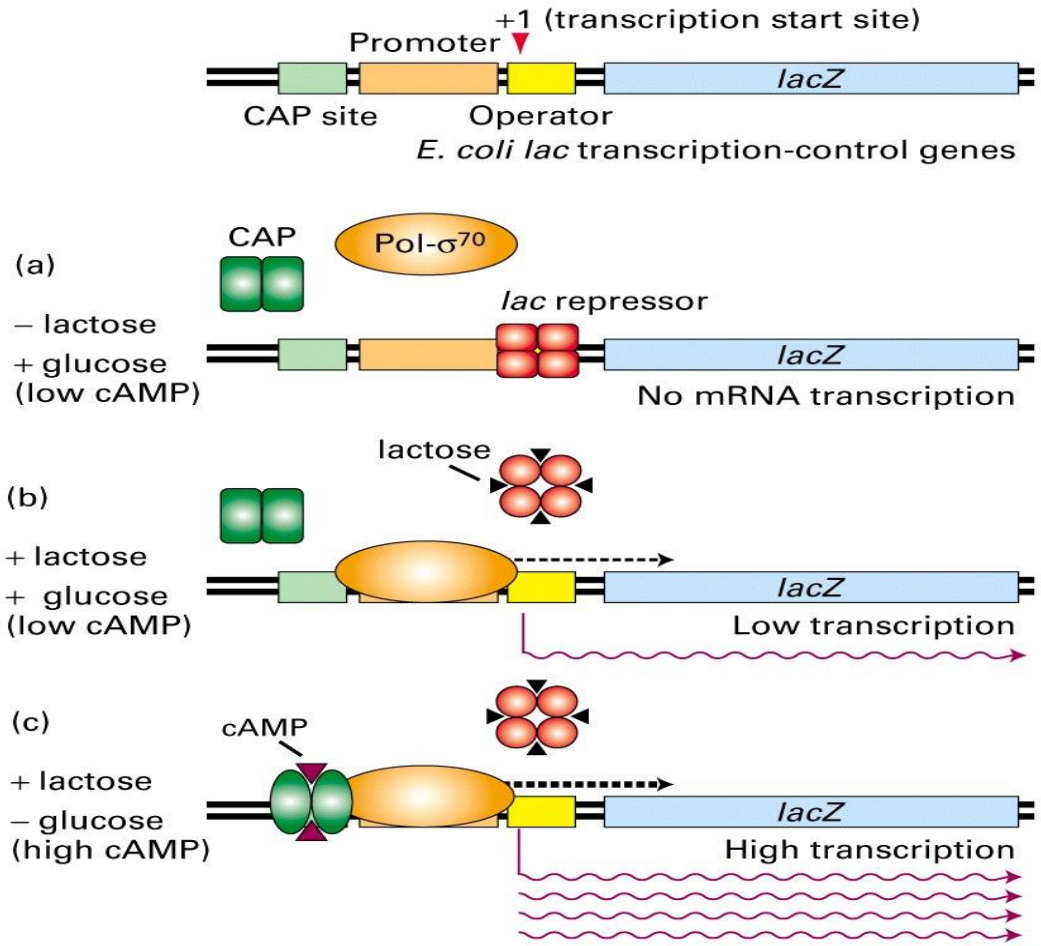
| ALDH2 Genotype | Enzyme activity | Response to alcohol |
|---|---|---|
| *ALDH2*1/*1* | Normal | No flushing |
| *ALDH2*1/*2* | Reduced | Mild–moderate flushing |
| *ALDH2*2/*2* | Inactive | Strong flushing |

The ALDH2 rs671 (ALDH2*2) variant, which inactivates the ALDH2 enzyme, is one of the most common and ancestry-specific variants in humans, affecting ~540 million East Asians worldwide.

Repaso

# Definición de Nutrigenómica

**Los nutrientes fueron los primeros reguladores génicos en las primeras etapas evolutivas de la vida en el planeta.**

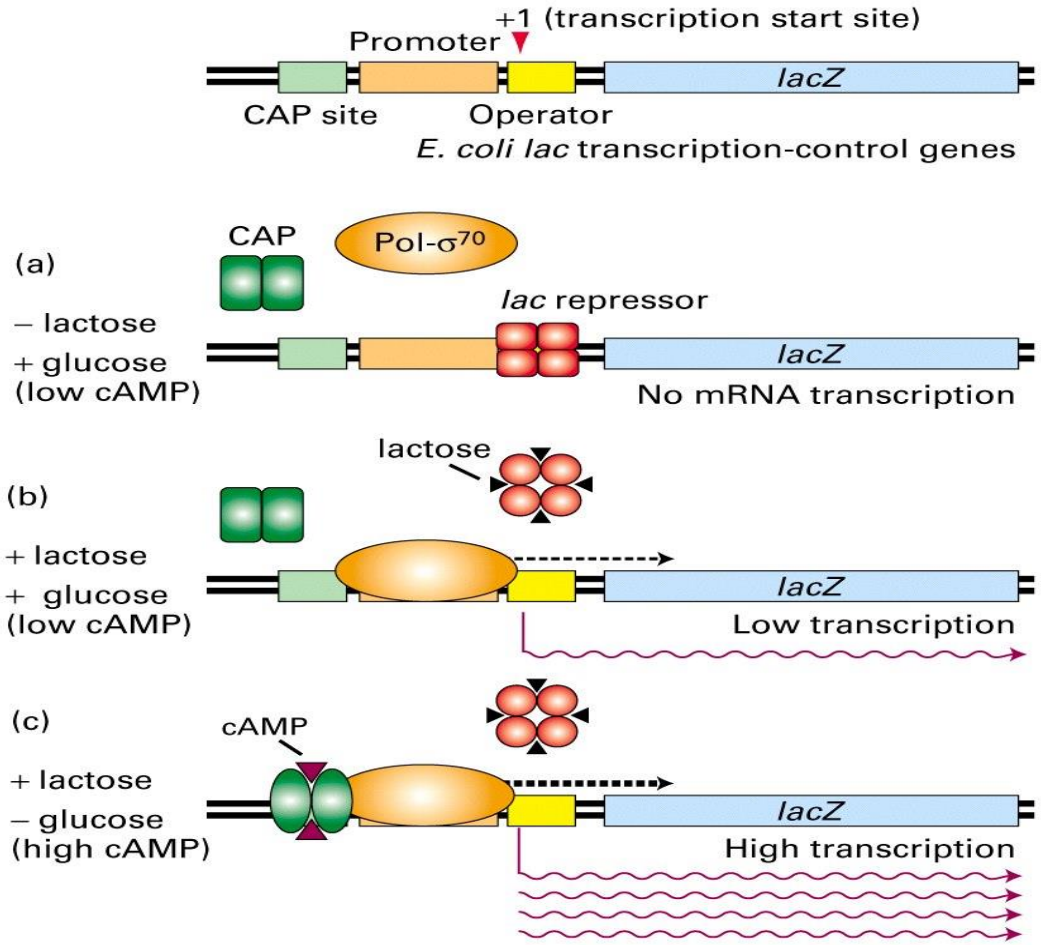



► Vestigios de este tipo de regulación los tenemos en los sistemas de regulación que nos ofrecen organismos poco complejos, como bacterias y levaduras.

► Un ejemplo: operón lac, que permite en *E. coli* activar todas las proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de la lactosa cuando este azúcar está presente en el medio de cultivo.

# Definición de Nutrigenómica

**Los nutrientes fueron los primeros reguladores génicos en las primeras etapas evolutivas de la vida en el planeta.**



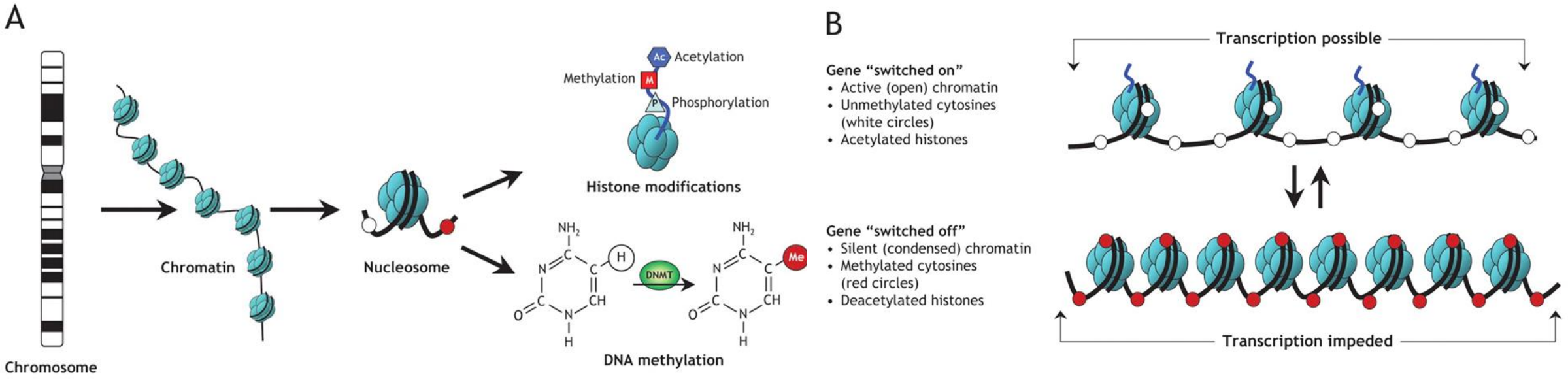

**a) No lactose + high glucose => No transcription**
Repressor binds the operator and blocks RNA pol.
Glucose is high, so **low cAMP**, CAP inactive

**(b) Lactose present + high glucose => Low transcription**
Lactose binds the repressor and RNA pol. can bind
Glucose is still high => **low cAMP**, CAP inactive

**(c) Lactose present + low glucose => High transcription**
Lactose binds the repressor and RNA pol. can bind
Low glucose leads to **high cAMP**
cAMP activates CAP and binds to promoter region

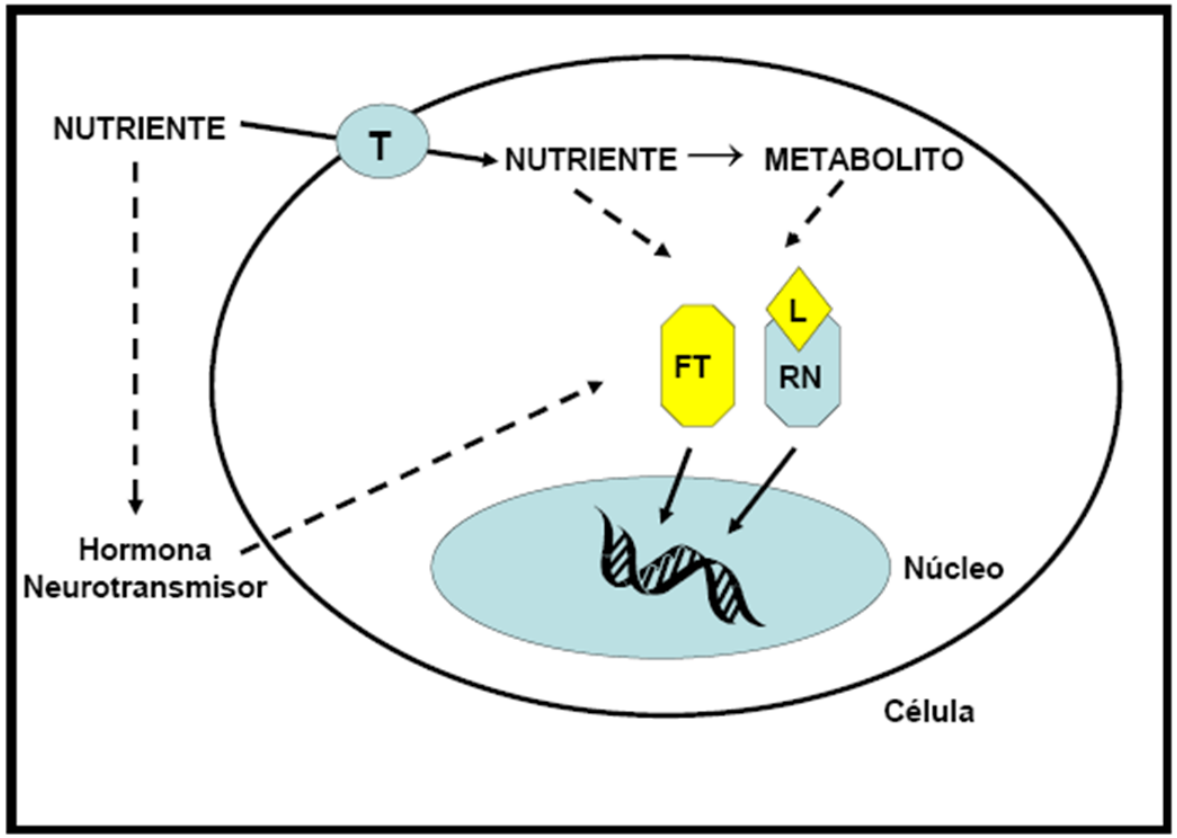
# INFLUENCIA DE LAS MODIFICACIONES DE LA CROMATINA SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA

La accesibilidad al DNA  puede regularse mediante la modificación covalente de las histonas y la metilación del DNA



# Definición de Nutrigenómica

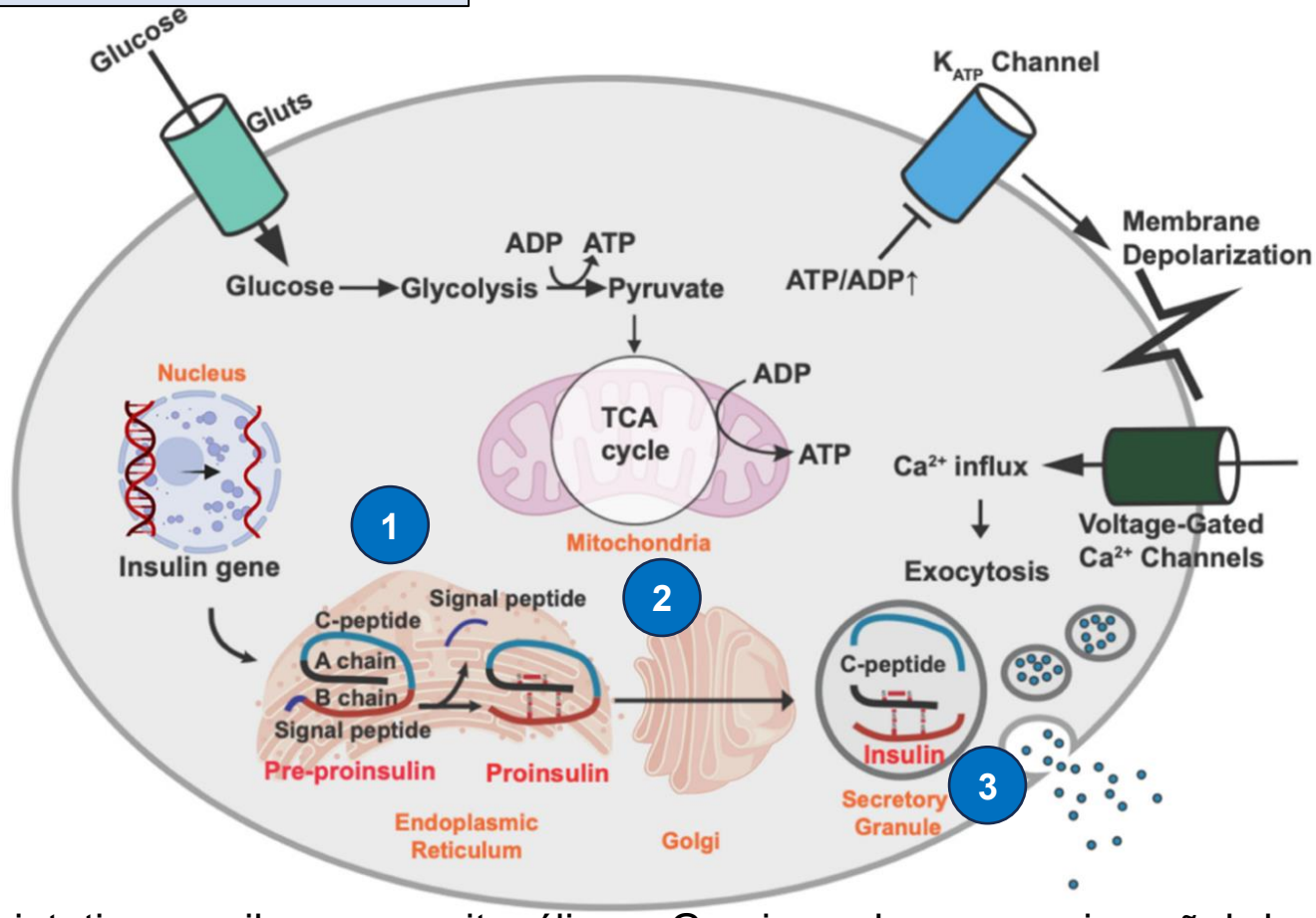
**Nutrients act as signals, but in complex organisms, they require intermediates to control gene expression**




► Esta capacidad se mantiene en organismos pluricelulares más complejos, como el ser humano, aunque es más difícil de poner en evidencia debido a la presencia de las hormonas. En este caso, el nutriente podría inducir la expresión de genes de forma indirecta a través de una hormona determinada.

► Así la insulina, es un importante regulador génico en diversos tejidos. Sin embargo, la glucosa es el principal inductor de la expresión, síntesis y transporte de esta hormona en las células β pancreáticas.

# BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA



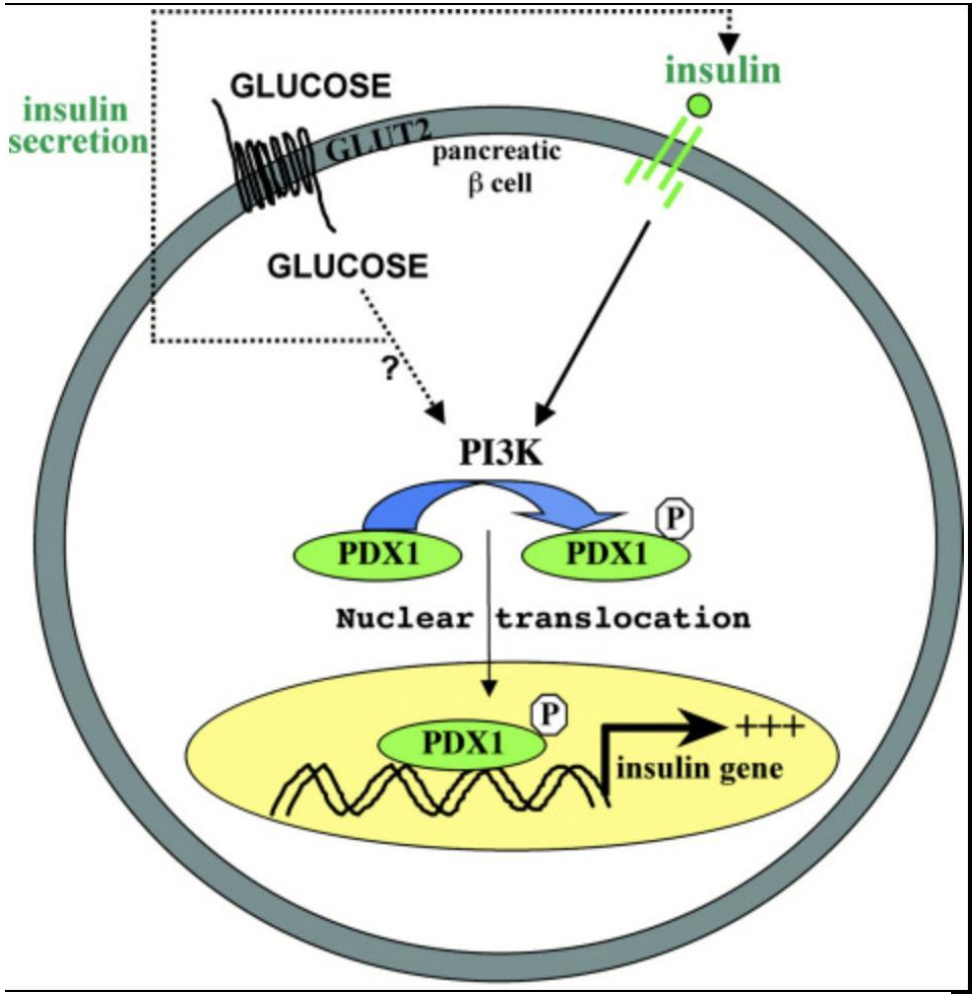

Repaso

1) La <u>preproinsulina</u> se sintetiza en ribosomas citosólicos. Gracias a la secuencia señal, la preproinsulina se dirige al lumen del retículo endoplasmático, donde se corta la secuencia señal para producir <u>pro-insulina</u>.

2) La pro-insulina entra en la vía secretora, atraviesa el complejo de Golgi y se empaqueta en vesículas de secreción.

3) Dentro de las vesículas de secreción, diferentes proteasas cortan la proinsulina en 2 posiciones diferentes para producir la <u>insulina madura</u> y el <u>péptido c</u>, que se secretan en cantidades equimoleculares.

# Insulin Gene Regulation




MINIREVIEW · Volume 275, Issue 41, P31555-31558, October 2000 · *Open Access*

Glucose Regulation of Gene Transcription*

Sophie Vaulont · Mireille Vasseur-Cognet · Axel Kahn

The regulation of insulin gene expression by **PDX1** and its responsiveness to **glucose** was first established in early 1990s.

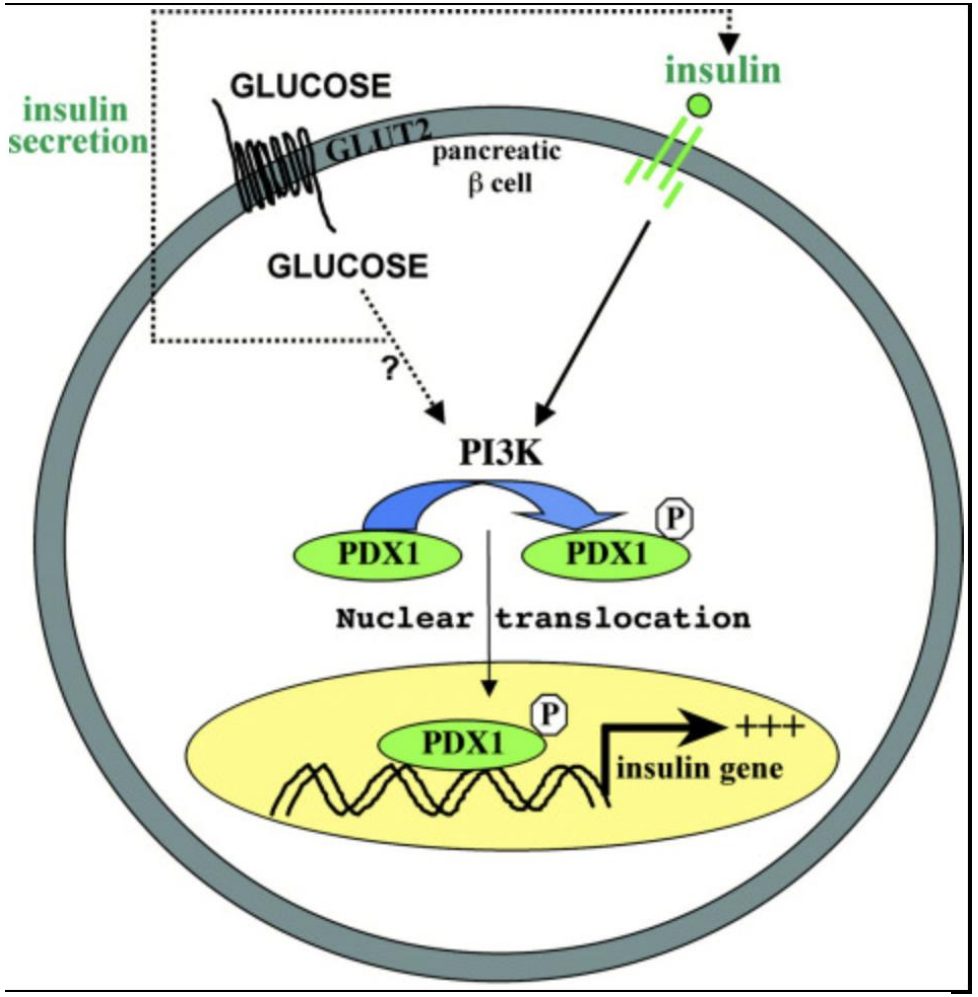
**PDX1** stands for **Pancreatic and Duodenal Homeobox 1**.

**Ohlsson et al. 1993** linked PDX1 to the -cell-specific expression of insulin, showing it binds and transactivates the insulin gene promoter.

**Macfarlane et al. 1994** demonstrated that the binding activity of the factor (then called IUF1) is modulated by **glucose** in a phosphorylation-dependent manner.

**Maintenance**: In adults, it maintains-cell identity. Reduced PDX1 levels are linked to **Type 2 Diabetes** and **MODY4**

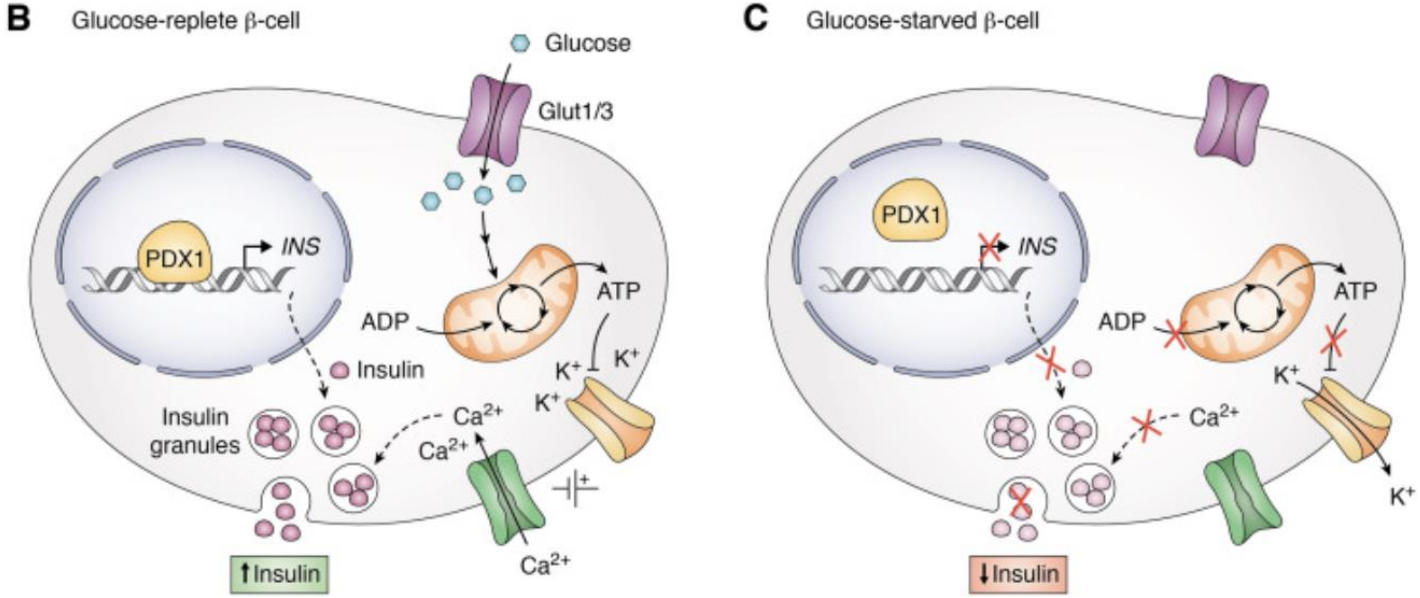
# Insulin Gene Regulation

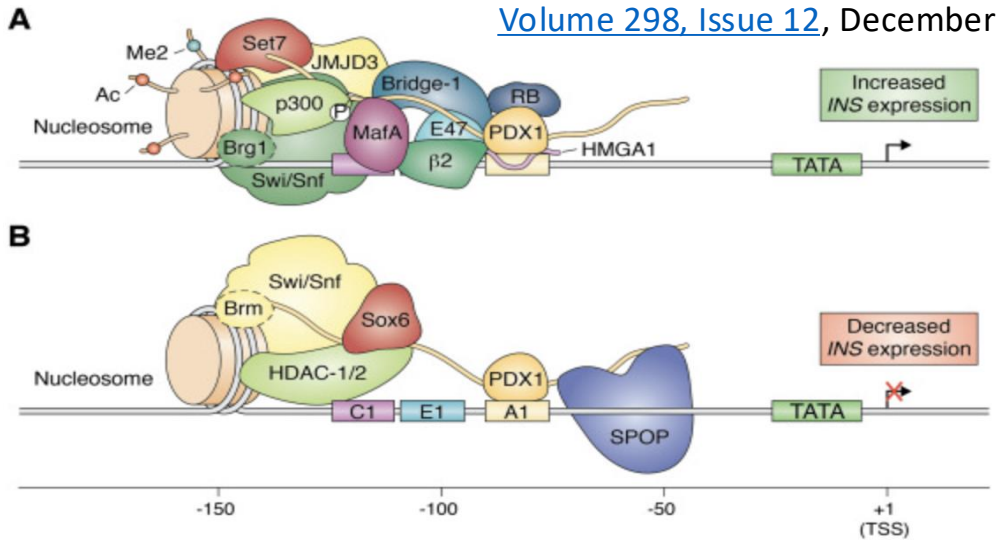



MINIREVIEW · Volume 275, Issue 41, P31555-31558, October 2000 · *Open Access*

## Glucose Regulation of Gene Transcription*

Sophie Vaulont · Mireille Vasseur-Cognet · Axel Kahn




Volume 298, Issue 12, December 2022, 102623

# HERRAMIENTAS DE LA NUTRIGENÓMICA

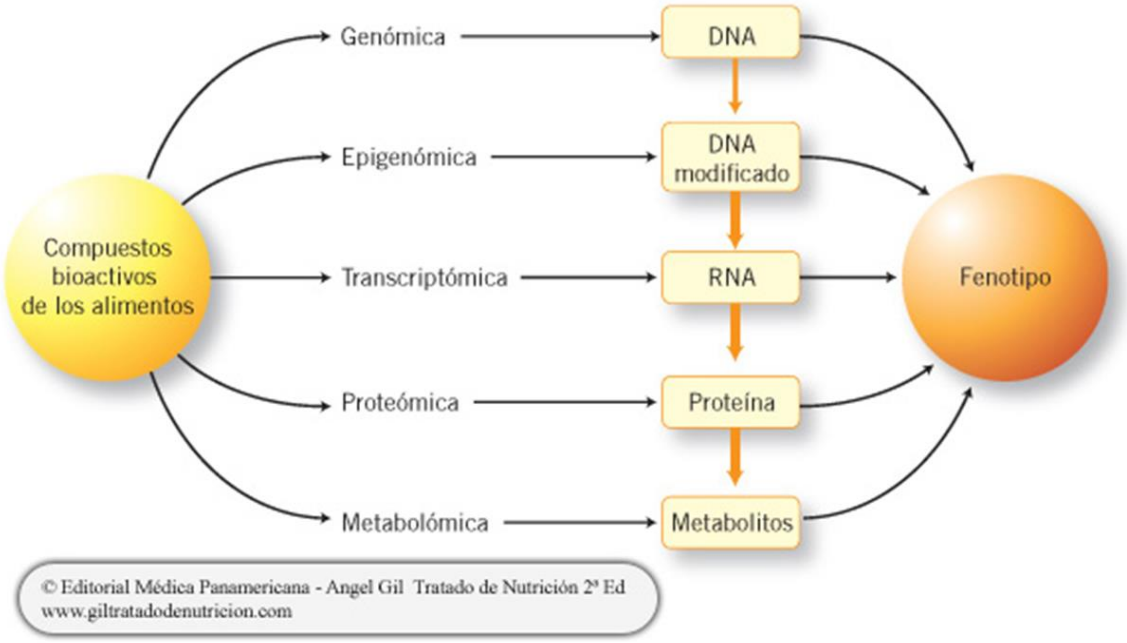
► La **genómica** estudia la secuencia de los genes y la heterogeneidad de dichas secuencias, tanto en las regiones codificantes (exones), como en las no codificantes (regiones promotoras e intrones).

► La **epigenómica** se encarga del estudio de las modificaciones covalentes del DNA y de las histonas y de sus influencias sobre la expresión génica.

► La **transcriptómica** evalúa la expresión de diferentes genes mediante la determinación cuantitativa de los mRNAs en un determinado tipo celular, tejido u órgano, en determinadas circunstancias.

► La **proteómica** permite la identificación y cuantificación del conjunto de proteínas celulares generadas por la traducción de los distintos mRNAs.

► La **metabolómica** estudia el patrón y la concentración de todos los metabolitos de un determinado fluido corporal, tejido u órgano.



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN

# GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

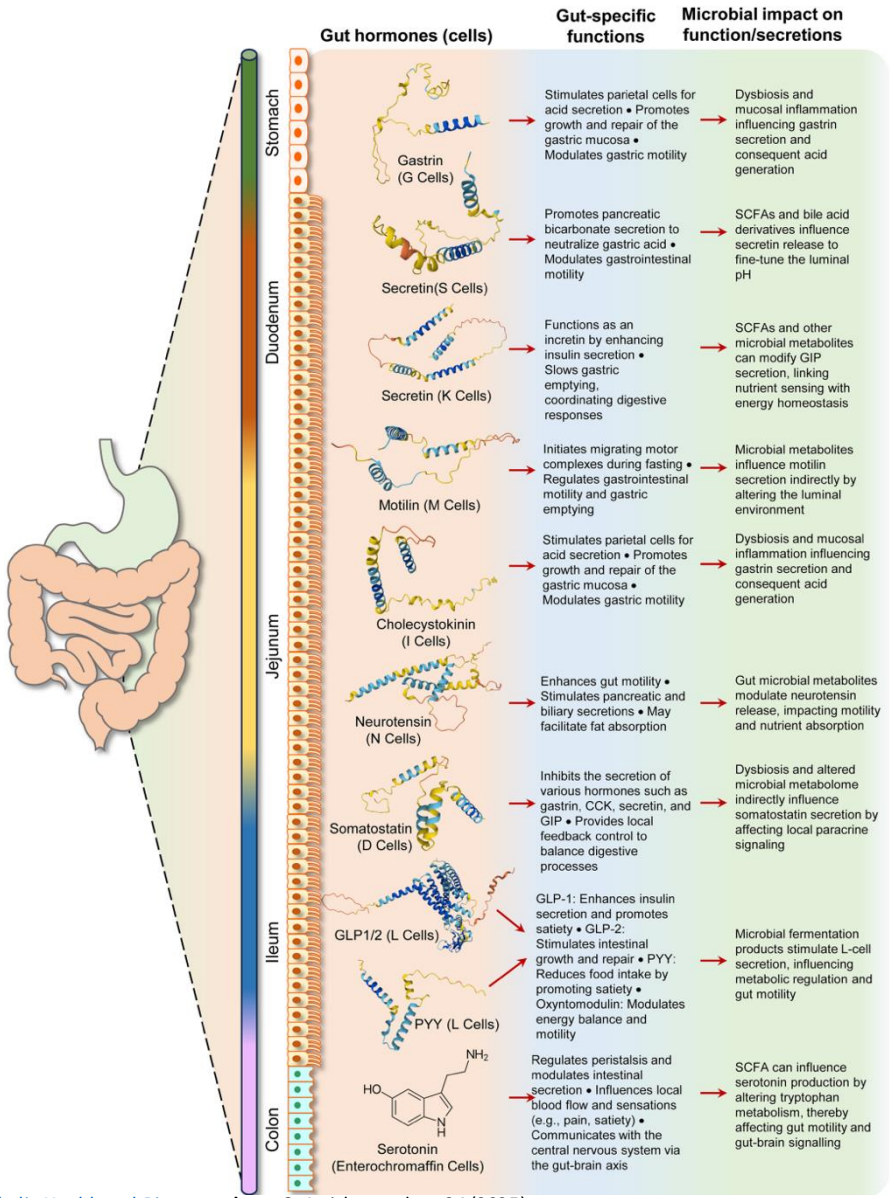
## ENZIMAS DIGESTIVAS HIDROLÍTICAS

►La glucosa y otros azúcares son capaces de regular la expresión de algunos genes expresados en las células intestinales.

►La **lactasa**, el enzima que metaboliza la lactosa, se expresa en las células intestinales de todos los mamíferos, sobre todo en el periodo de la lactancia. La **glucosa**, **fructosa**, **sacarosa**, **galactosa**, **almidón** y **glicerol** aumentan la actividad de la lactasa y su mRNA; mientras que dietas con alto contenido de **triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga** disminuyen la expresión del gen.

**What you eat determines which digestive enzymes your intestine produces.**

# What you eat determines which digestive enzymes your intestine produces.




**Las hormonas intestinales son esenciales para controlar la digestión, la absorción de nutrientes y la homeostasis energética mediante la comunicación con varios órganos y sistemas, incluido el cerebro**. Esto regula el apetito, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, desempeñando un papel crucial en el mantenimiento de la salud metabólica y la prevención de trastornos como la obesidad y la diabetes.
Esta figura resume la interacción entre varias hormonas intestinales y sus receptores, demostrando cómo los factores derivados de la dieta pueden afectar los niveles hormonales y, por lo tanto, influir en la salud humana. Estas interacciones son cruciales para mantener la salud gastrointestinal y sistémica.

*CCK cholecystokinin,*
*GIP gastric inhibitory peptide,*
*GLP-1 glucagon-like peptide-1,*
*PYY peptide YY,*
*SCFA short-chain fatty acid.*

*npj Metabolic Health and Disease* **volume 3**, Article number: 24 (2025)

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

## ENZIMAS DIGESTIVAS HIDROLÍTICAS

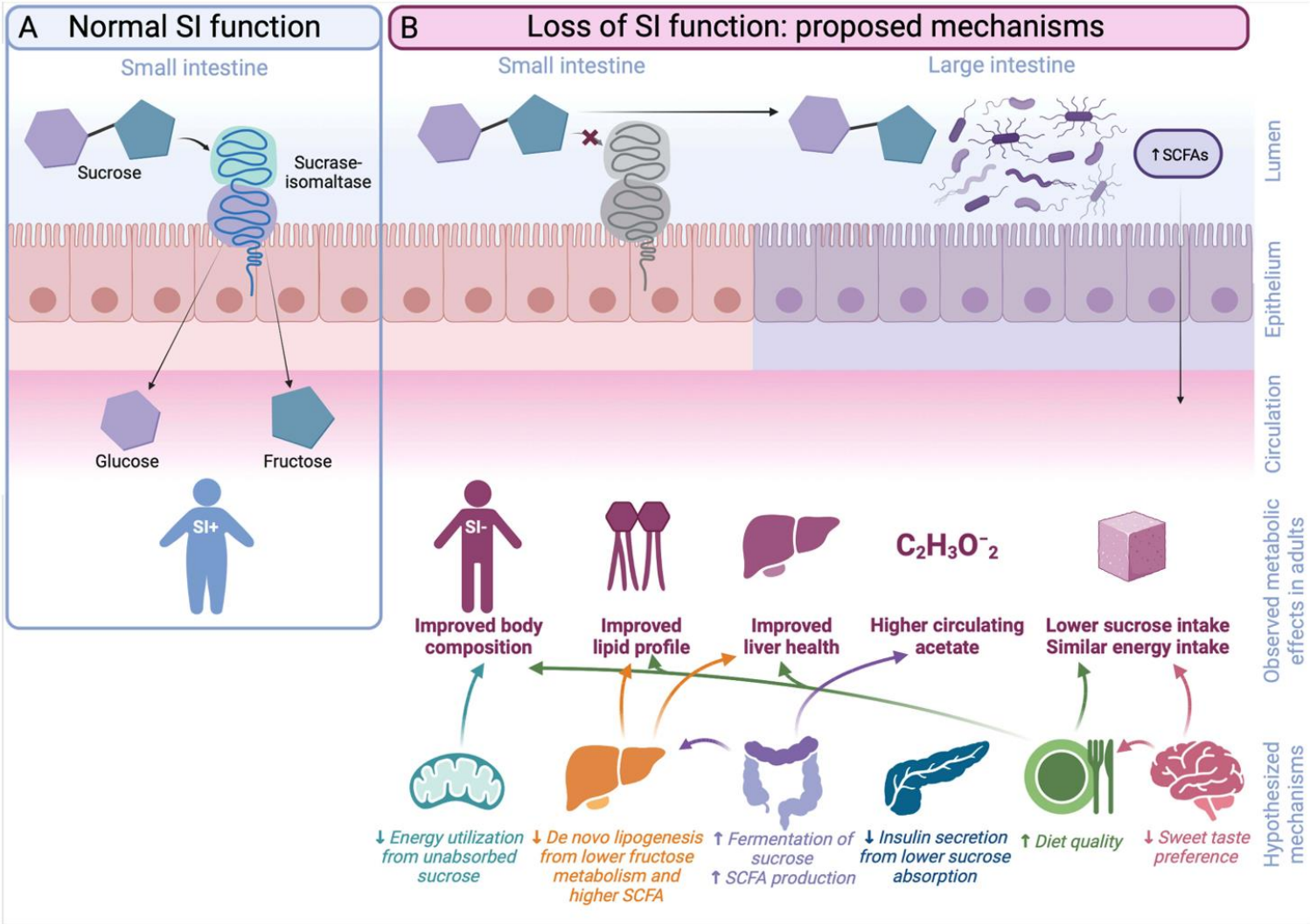
►La glucosa y otros azúcares son capaces de regular la expresión de algunos genes expresados en las células intestinales.

►La **lactasa**, el enzima que metaboliza la lactosa, se expresa en las células intestinales de todos los mamíferos, sobre todo en el periodo de la lactancia. La **glucosa**, **fructosa**, **sacarosa**, **galactosa**, **almidón** y **glicerol** aumentan la actividad de la lactasa y su mRNA; mientras que dietas con alto contenido de **triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga** disminuyen la expresión del gen.

►El gen del complejo **sacarasa-isomaltasa (SI)**, necesario para la hidrólisis intestinal de la sacarosa o de la maltosa (disacárido terminal de la hidrólisis del almidón), es regulado de forma combinada por **sacarosa** y hormonas como **hidrocortisona** o el **factor de crecimiento epidérmico (EGF).** Cada uno de estos factores es capaz de aumentar los niveles del mRNA de dicho complejo.

**What you eat determines which digestive enzymes your intestine produces.**

# Deficiencia Congénita de sacarasa–isomaltasa (CSID)




**La SI es esencial para la digestión de la sacarosa; su deficiencia provoca malabsorción y fermentación intestinal**

La SI es responsable del **60–80% de la actividad maltasa** en el intestino y de **casi toda la actividad sacarasa** debido a su alta abundancia.

La pérdida de la función de la SI provoca **malabsorción de sacarosa, isomaltosa, maltosa y otros componentes del almidón no digeridos**, que son metabolizados por las bacterias intestinales en lugar de por el organismo.

**Síntomas en niños:** dolor, flatulencia y diarrea, similares a los de la intolerancia a la lactosa; además, pueden presentar **malnutrición, bajo peso y deshidratación**, llegando en algunos casos a requerir hospitalización.

Con un diagnóstico adecuado, algunos individuos con CSID pueden ser tratados con **terapia de reemplazo enzimático**, lo que les permite consumir alimentos con sacarosa con menos síntomas gastrointestinales.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

## TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

►En enterocitos la **glucosa** es capaz de regular la expresión de **SGLT-1 (transportador epitelial de glucosa acoplado al sodio)**.

►El transporte de glucosa en los tejidos no epiteliales está mediado por una familia de transportadores de glucosa denominados **GLUT**. Hasta la fecha se han caracterizado 11 transportadores diferentes denominados GLUT-1 a GLUT-9, GLUT-X y GLUT-13. El exceso de **glucosa** regula **negativamente** la expresión de **GLUT-4** en músculo pero no en adipocitos.

►Dietas con elevado contenido de **fructosa** regulan positivamente el mRNA de **GLUT-5**. Este cambio en la expresión génica de GLUT-5 es el que permite la adaptación al consumo elevado de fructosa sin que se produzca malabsorción y malestar por la ingesta de este nutriente.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

## GENES REGULADOS POR LA GLUCOSA

Vías de actuación:

1) La presencia de glucosa podría modificar la cantidad de factores de transcripción, incluyendo modificaciones en su localización celular.
2) Los factores de transcripción sufrirían modificaciones postraduccionales en presencia de glucosa, alterando las interacciones con la maquinaria básica de transcripción o con los activadores.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

► Se han identificado elementos de respuesta al azúcar en los promotores de algunos genes: **ChoRE** ("carbohydrate response element").

La proteína **ChoREBP** se une a estos elementos en función de la glucosa circulante:

↑ glucosa → +PP2A → deP- ChoREBP → translocación al núcleo → activación transcripcional de genes

↓ glucosa →+PKA → P- ChoREBP → inhibición

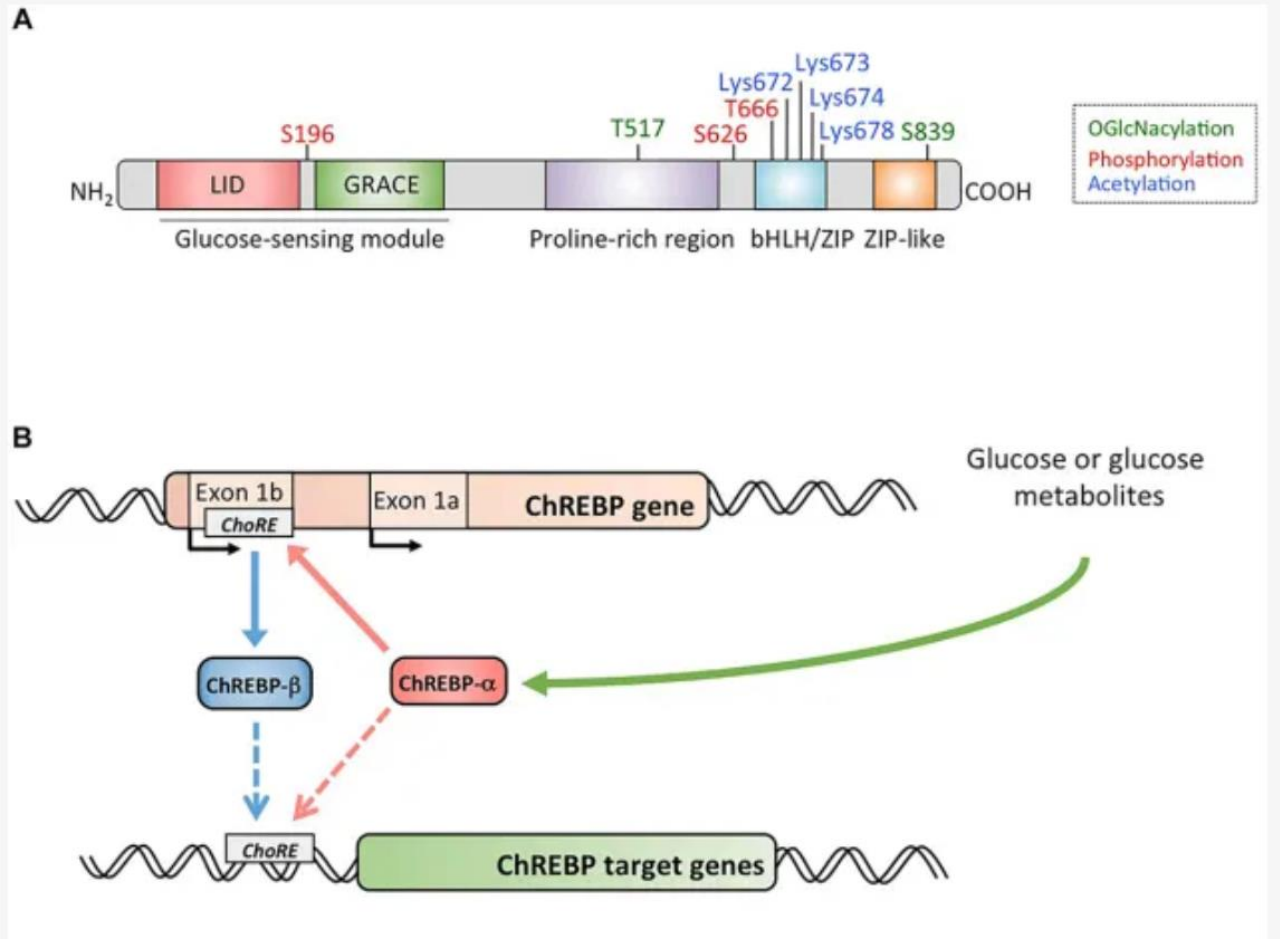
► Modulación del factor de transcripción **Sp1** en la activación por glucosa del gen de la acetil-CoA-carboxilasa (ACC) en adipocitos:

↑ glucosa → +PP1 → deP- Sp1 → ↑ afinidad por el promotor de ACC → activación

↓ glucosa → P- Sp1 → degradación

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

ChREBP detecta la glucosa y activa genes que convierten el exceso de azúcar en grasa




## Estructura de la proteína ChREBP

Esta parte muestra las diferentes "piezas" que forman la proteína ChREBP:

- **Módulo sensor de glucosa:** Contiene los dominios LID y GRACE. Estos detectan cuándo hay niveles altos de azúcar.
- **Región rica en prolina:** Una sección flexible de la proteína.
- **bHLH/ZIP:** El extremo que se une físicamente al ADN para activar los genes.
- **Modificaciones:** Los códigos de colores (S196, T517, etc.) muestran dónde se añaden grupos químicos (fosfatos, acetilos) que activan o desactivan la proteína.

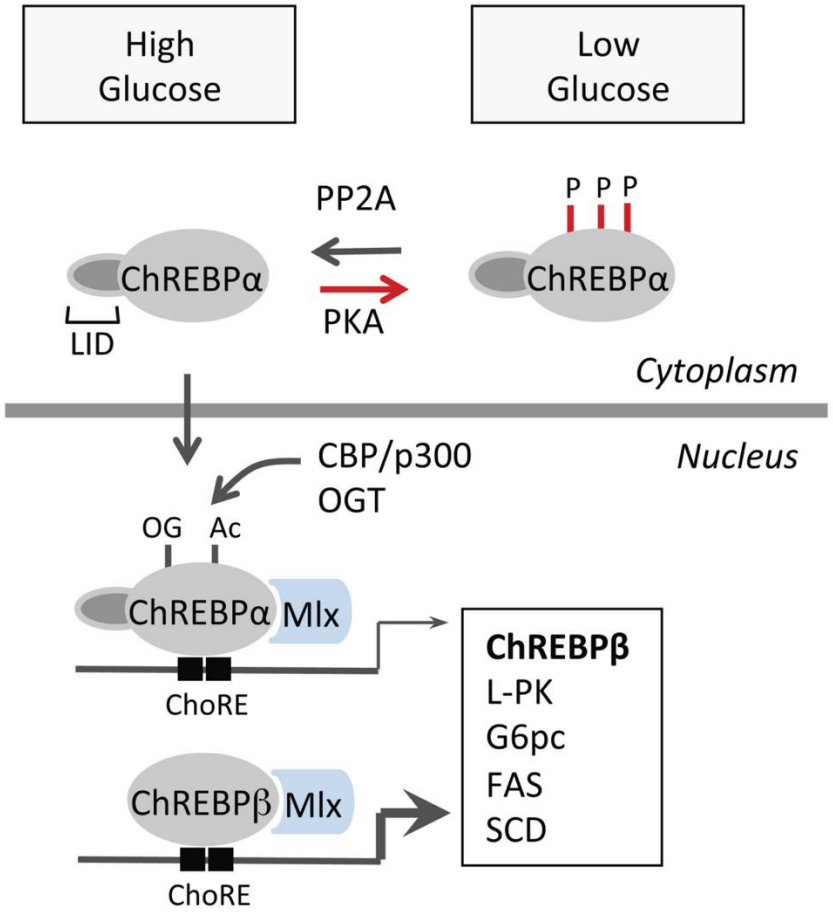
## Mecanismo de activación

Este esquema explica cómo el cuerpo responde al azúcar:

1. **Entrada de glucosa:** Cuando comes carbohidratos, los niveles de glucosa o sus metabolitos aumentan en la célula.
2. **Activación de ChREBP-α:** La glucosa estimula la producción de la forma inicial de la proteína (alfa).
3. **Bucle de retroalimentación:** ChREBP-α viaja al núcleo y se une al gen de ChREBP para producir una forma mucho más potente llamada **ChREBP-β**.
4. **Respuesta final:** ChREBP-β activa con gran fuerza los **genes diana**. Estos genes suelen ser los encargados de convertir el exceso de azúcar en **grasa** (lipogénesis) en el hígado.

Semin Liver Dis. 2013 November ; 33(4): 301–311.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO




Carbohydrate Response Element Binding Protein (**ChREBP**) activates genes that coordinate the conversion of excess glucose into fat

**Lipogenesis (Fat Synthesis)**

**ACC** (*Acaca*): Acetyl-CoA carboxylase—the rate-limiting step in fat synthesis.
**FAS** (*Fasn*): Fatty acid synthase.
**SCD1** (*Scd1*): Stearoyl-CoA desaturase—converts saturated fats to monounsaturated fats.
**ACLY**: ATP-citrate lyase—links glucose metabolism to fat synthesis.

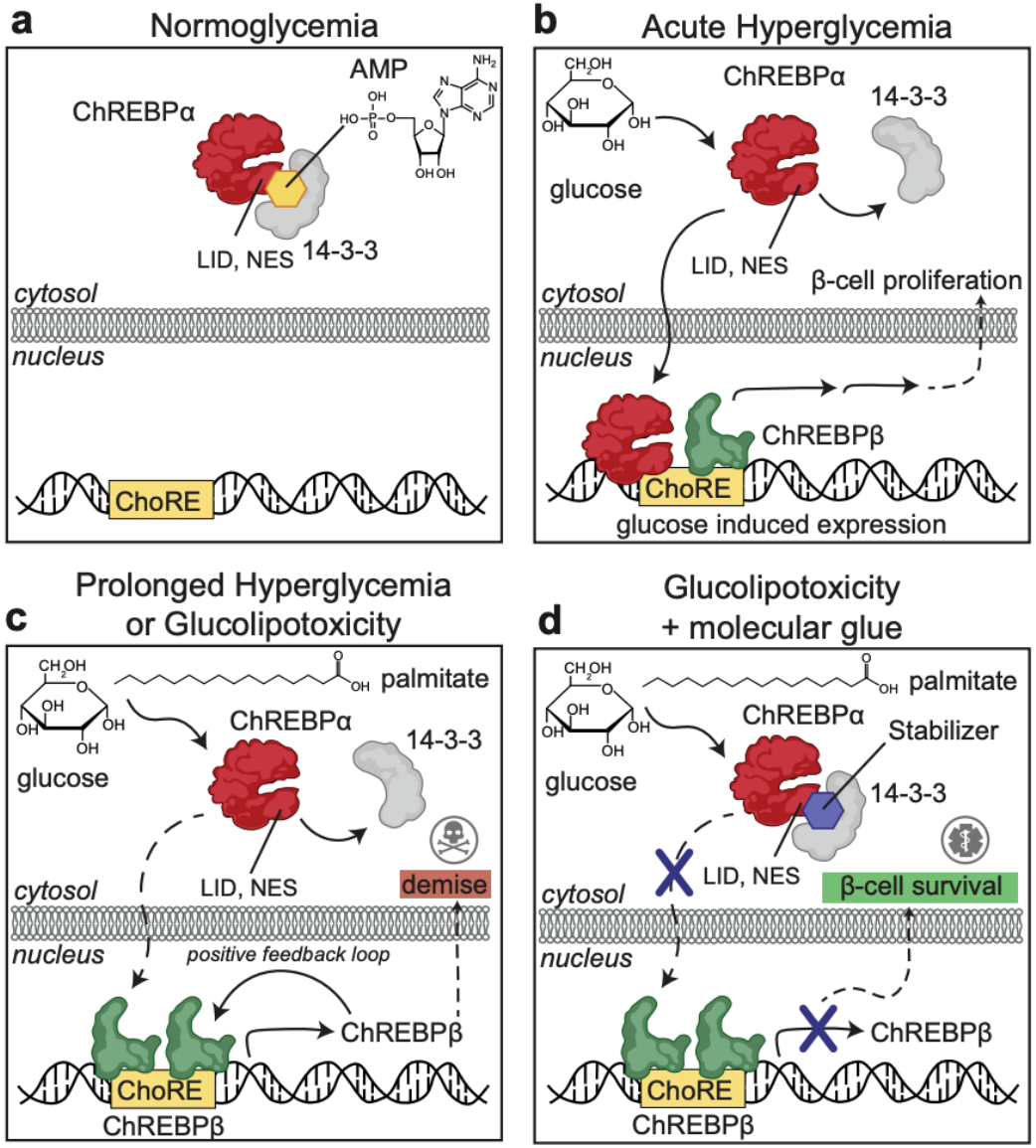
**Glycolysis & Glucose Transport**

**L-PK** (*Pklr*): Liver-type pyruvate kinase—the first gene identified as a ChREBP target.
**GLUT2** (*Slc2a2*): Major glucose transporter in the liver and beta cells.
**GLUT4**: Glucose transporter in adipose tissue.
**G6PC**: Glucose-6-phosphatase—involved in maintaining glucose-6-phosphate (G6P) homeostasis.

**Pentose Phosphate Pathway (NADPH Production)**

Semin Liver Dis. 2013 November ; 33(4): 301–311.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO




Article https://doi.org/10.1038/s41467-025-57241-7

## Molecular glues of the regulatory ChREBP/14-3-3 complex protect beta cells from glucolipotoxicity

a)En condiciones normoglucémicas, **ChREBPα** permanece mayoritariamente en el citoplasma al unirse a **14-3-3**. ChREBPα es una de las pocas proteínas asociadas a 14-3-3 independientes de fosforilación y se une mediante un bolsillo que contiene un ion fosfato o sulfato, una cetona o AMP.

b)En hiperglucemia aguda, ChREBPα se disocia de 14-3-3 y se transloca de forma transitoria al núcleo, donde se une a múltiples elementos de respuesta a carbohidratos (**ChoREs**) y promueve la expansión adaptativa de las células β. Algunos elementos fueron elaborados utilizando BioRender.com.

c) En hiperglucemia prolongada o en hiperglucemia combinada con hiperlipidemia (**glucolipotoxicidad**), ChREBPα inicia y mantiene un aumento en bucle positivo ("feed-forward") de la expresión de **ChREBPβ**, lo que conduce a la pérdida de las células β.

d) Una nueva clase de fármacos tipo "pegamento molecular" estabiliza específicamente la interacción ChREBPα/14-3-3, previene el aumento de la expresión de ChREBPβ en condiciones de glucolipotoxicidad y protege la identidad y supervivencia de las células β.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

## GENES REGULADOS POR LA GLUCOSA

►Genes que codifican enzimas metabólicas y hormonas en tejidos encargados de regular la homeostasis de los nutrientes, como músculo, hígado, adipocitos y células β-pancreáticas:

Fosfofructoquinasa-1, PFK1; Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, GAPDH; piruvato quinasa, PK; genes de la ruta lipogénica (acetil-CoA carboxilasa, ACC; ácido graso sintetasa).

►Después de su entrada en los tejidos la glucosa se metaboliza generando metabolitos señal como:

xilulosa-5-fosfato, glucosa-6-fosfato y la N-acetilglucosamina.

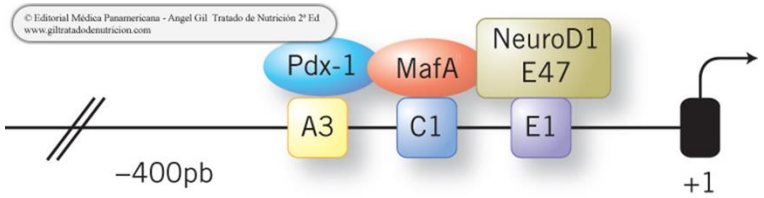
►Otros genes regulados por glucosa relacionados con: canales y transportadores, rutas de secreción, metabolismo proteico, apoptosis, reparación del DNA y transcripción y maduración del RNA, entre otros.

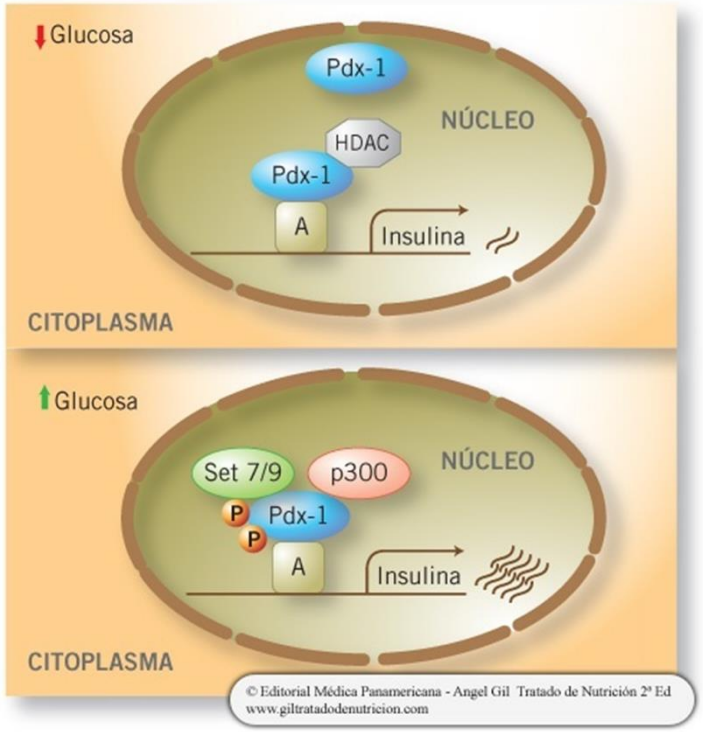
# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIDRATOS DE CARBONO

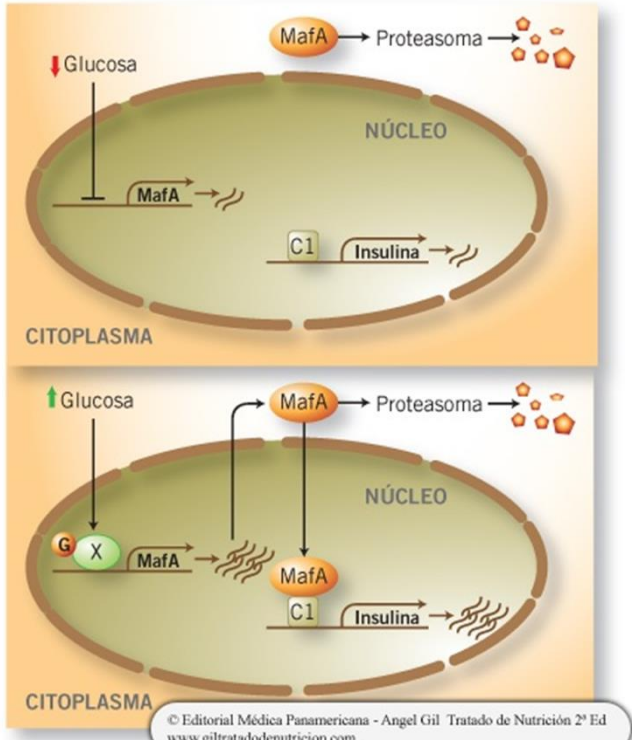
## ACTIVACIÓN COORDINADA Y SINÉRGICA DEL GEN DE LA INSULINA

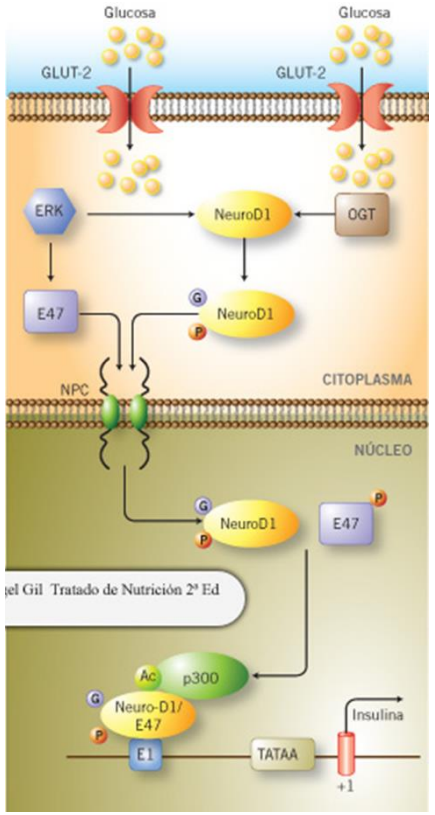
La **glucosa** controla el gen de la **insulina** a través de tres factores de transcripción:
**Pdx-1** (proteína homeobox pancreática y duodenal 1)
**NeuroD1** (factor 1 de diferenciación neurogénica)
**MafA** (homólogo A del oncogén del fibrosarcoma musculoaponeurótico Vmaf).
Activan la expresión de la insulina de forma coordinada y sinérgica

↑ glucosa



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

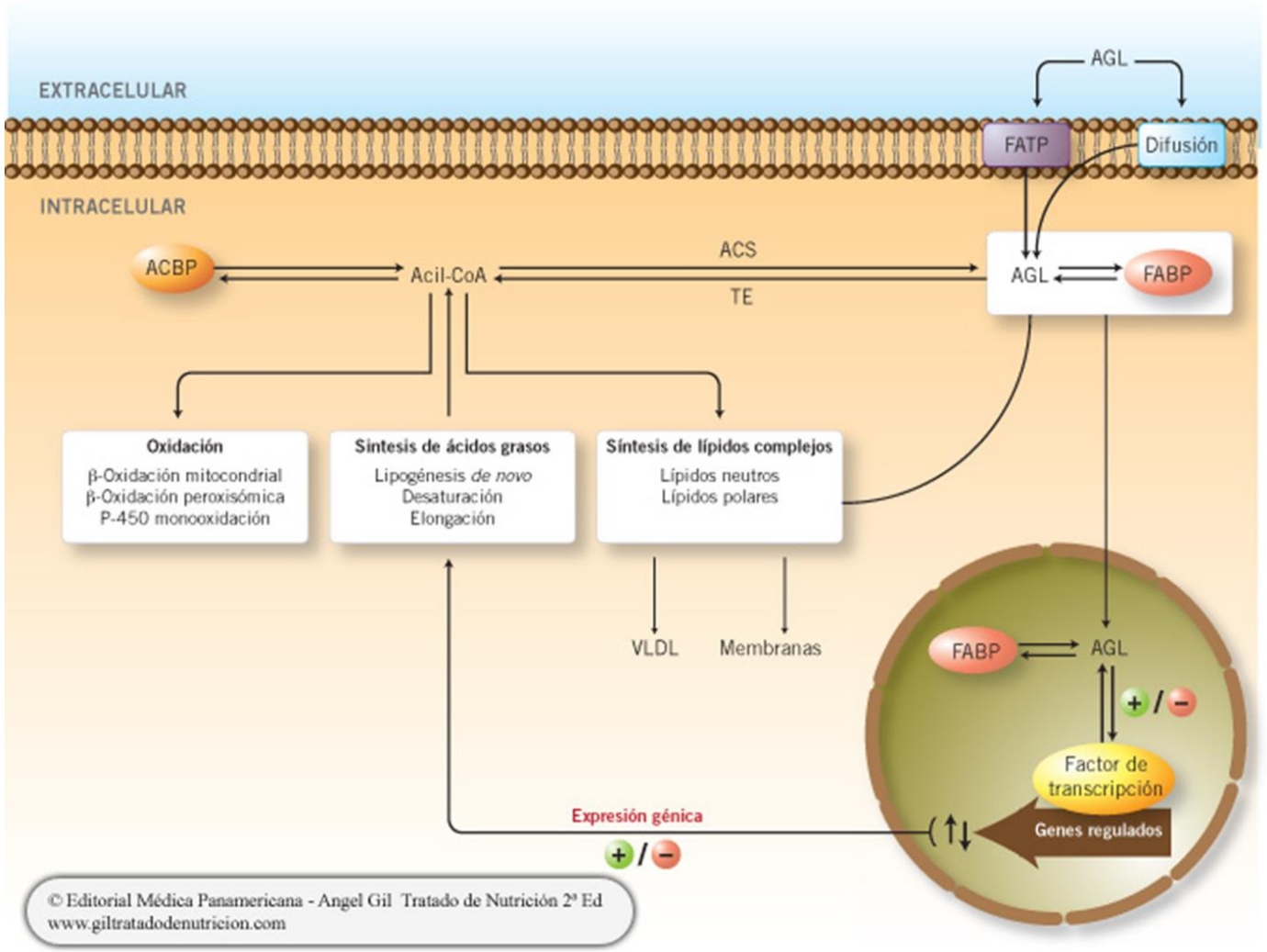
## INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos libres unidos a **FABP** (proteína de unión a ácidos grasos), **acil-CoA** o algunos metabolitos de los ácidos grasos pueden:

► Unirse **directamente** y activar un factor de transcripción.

► De forma **indirecta**, interaccionando con moléculas que se encuentran en las rutas de señalización e influir sobre la tasa de transcripción de un factor de transcripción y sobre su síntesis.

► Modificar la estabilidad del mRNA tanto de factores de transcripción como de otros genes diana.

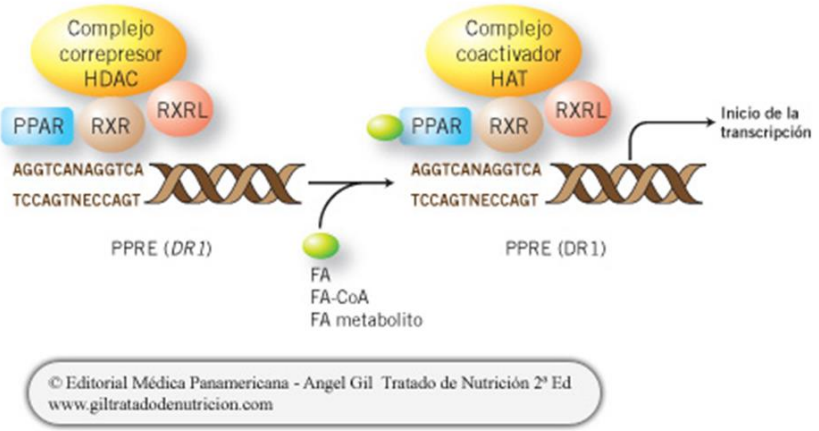


# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

## REGULACIÓN GÉNICA DE FORMA DIRECTA: PPARs

► Los PPARs (Receptor activado por proliferadores peroxisomales) se encuentran en 3 isoformas diferentes: **PPARα, PPARβ/δ** y **PPARγ**. Los niveles de expresión de estas isoformas difieren de unos tejidos a otros y los ligandos que se unen a ellos son muy variados.

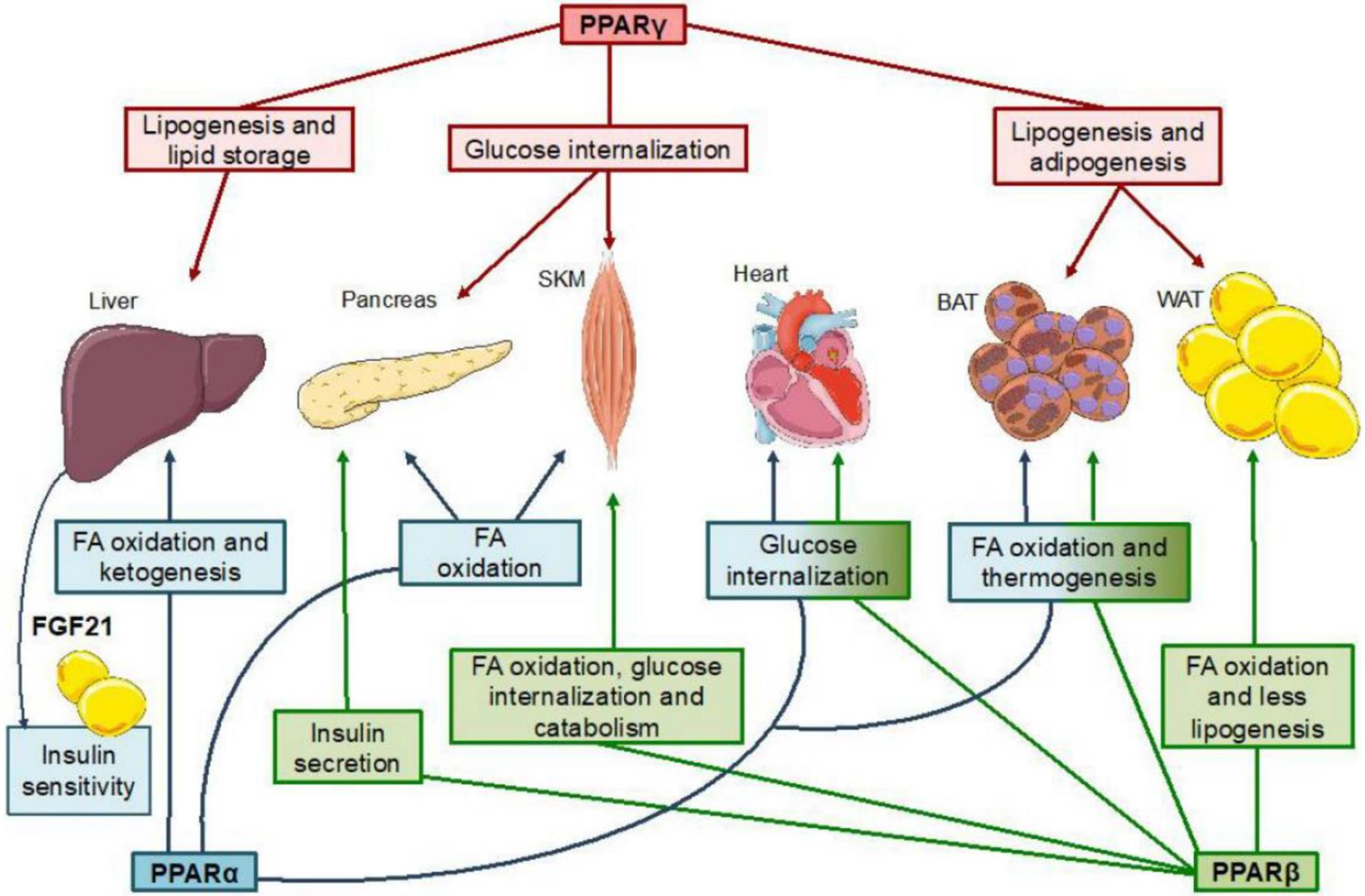
► La forma activa de este receptor nuclear es un heterodímero que consta por un lado del correspondiente PPAR con su ligando y por otro lado el receptor del ácido 9-cis retinoico **(RXR).** Dichos heterodímeros reconocen secuencias específicas en los promotores de genes concretos tipo repetición directa DR-1 (5'-AGGNCAAAGGTCA-3') modulando su transcripción.




| PPAR | EXPRESION | LIGANDO | FUNCIÓN |
|---|---|---|---|
| PPARα | -Hígado<br>-Epitelio intestinal<br>-Glándula adrenal<br>-Riñón<br>-Corazón<br>-Músculo | -Ácido linoleico<br>-Ácido araquidónico<br>-DHA<br>-Leucotrieno B4 | -Estimula la oxidación de ácidos grasos para obtener energía. |
| PPARβ/δ | -Ubícuo<br>-Corazón<br>-Cerebelo | -Ácido linoleico<br>-DHA | -Transporte de ácidos grasos.<br>-Síntesis de eicosanoides.<br>-Modula procesos neoplásicos |
| PPARγ | -Tejido adiposo | -DHA | -Favorece el proceso de diferenciación desde células precursoras a adipocitos.<br>-Estimula el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos. |

**Tabla:** Principales características de los PPARs. DHA: ácido docosahexaenoico (fuente propia).

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS




**Metabolic functions of PPAR in the main organs and tissues.**

The three PPARs coordinate glucose and fatty acid (FA) homeostasis by acting on the liver, pancreas, skeletal muscle (SKM), heart, brown adipose tissue (BAT) and white adipose tissue (WAT), essentially.

The actions of PPARγ are shown in red, PPARα in blue and PPARβ in green.

Nutrients. 2021 Apr 30;13(5):1513. doi: 10.3390/nu13051513

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

## REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENICA POR EL COLESTEROL

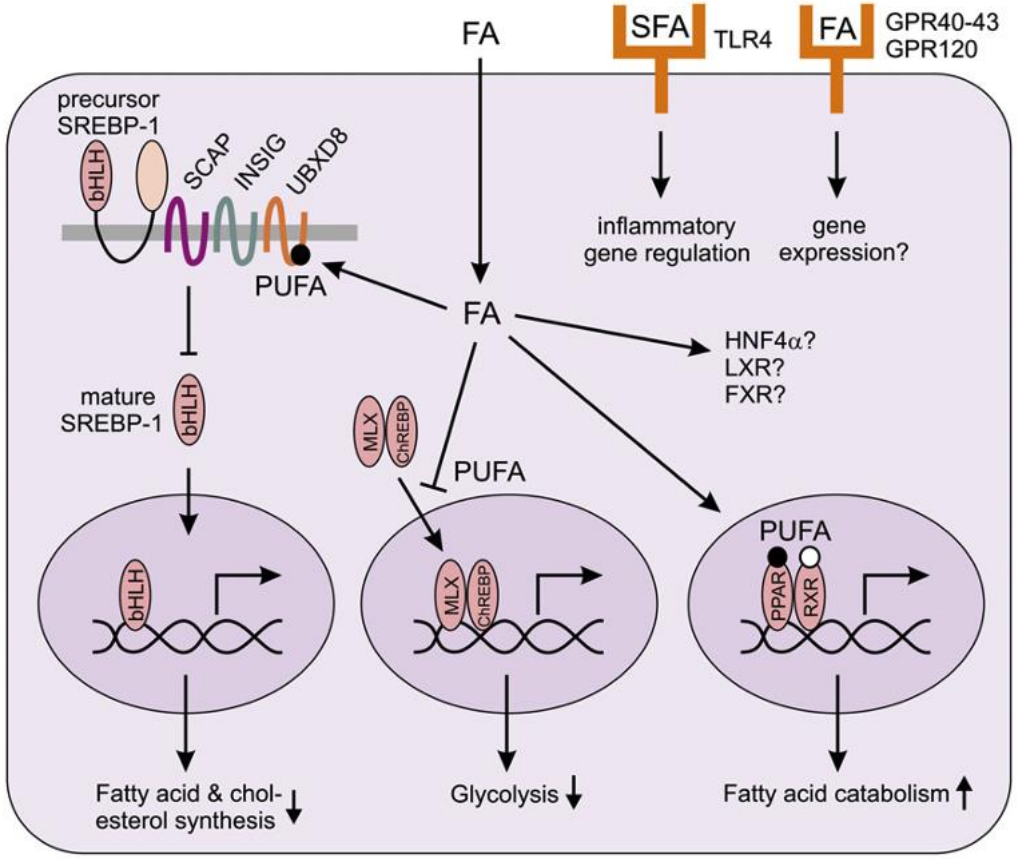
► El colesterol y los oxiesteroles regulan la expresión de determinados genes a través de los factores de transcripción denominados **SREBPs (SREBP-1a, SREBP-1c** y **SREBP-2)**.

► Estos factores son sintetizados como precursores y permanecen unidos a las membranas del retículo endoplásmico. En situaciones de exceso de colesterol, el procesado de dichos precursores se ve inhibido. Cuando el colesterol escasea, las proteínas activas migran al núcleo donde tienen una gran afinidad por los **elementos regulados por esteroles SRE** en los promotores de ciertos genes.

► El **SREBP-2** se encarga de la activación de genes que codifican enzimas implicados en la **biosíntesis del colesterol**, mientras que **SREBP-1c** estaría implicado en la activación de genes que codifican enzimas de la vía **lipogénica**. Estos factores también se activarían en situaciones de proliferación celular, donde es necesaria la síntesis de lípidos que formarán parte de las nuevas membranas celulares.

► Finalmente, se conoce el efecto inhibitorio que ejercen los **ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)** sobre la lipogénesis, esto podría ser a través de reducir la expresión de SREBP-1c.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS




Toll-like receptor 4 (TLR4) , Saturated fatty acids (SFA). bHLH, basic helix-loop-helix; ChREBP, carbohydrate-responsive element binding protein; FXR, farnesoid X receptor; HNF4a, hepatocyte nuclear factor 4a; INSIG, insulin induced gene; LXR, liver X receptor; PXR, pregnane X receptor; SCAP, SREBP cleavage activating protein. MAX-like protein X (MLX)

American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 3: 127–134, 2012; doi:10.3945/an.111.001602.

**General mechanisms of gene regulation by fatty acids (FA).** The mechanisms shown mainly apply to hepatocytes. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) reduce expression of genes involved in fatty acid and cholesterol synthesis by binding and inactivating UBXD8, thereby inhibiting proteolytic processing of sterol regulatory element binding protein (SREBP) PUFAs reduce expression of L-type pyruvate kinase (glycolysis) in liver, most likely by inhibiting nuclear translocation of MAX-like protein X (MLX)–carbohydrate responsive element binding protein. Various fatty acids, but especially PUFAs, act as ligands for peroxisome proliferator–activated receptors (PPAR). Activation of PPARa by PUFAs in the liver leads to stimulation of fatty acid (FA) catabolism.
G protein-coupled receptors (GPR) 40–43 and GPR120 are expressed by enterocytes, enteroendocrine cells, and other cell types and serve as membrane receptors for various types of fatty acids including short-chain fatty acids.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

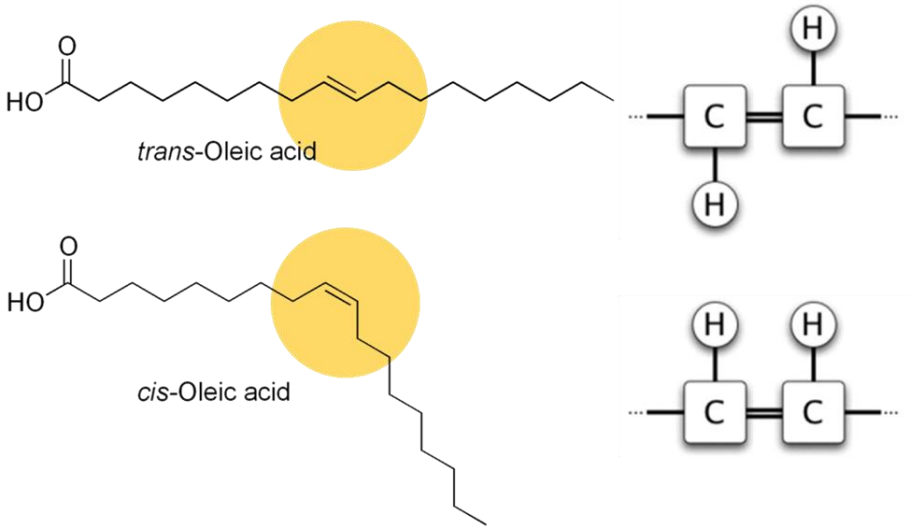
## Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI):

**ácidos grasos omega-3 (ω-3)** son un grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y de cadena muy larga que se encuentran en alta proporción en los tejidos del pescado azul y ciertos mariscos, y en algunas fuentes vegetales tales como el aceite de soja, nueces o semillas de chía.
Los tres ácidos grasos omega-3 principales son el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Se consideran esenciales.

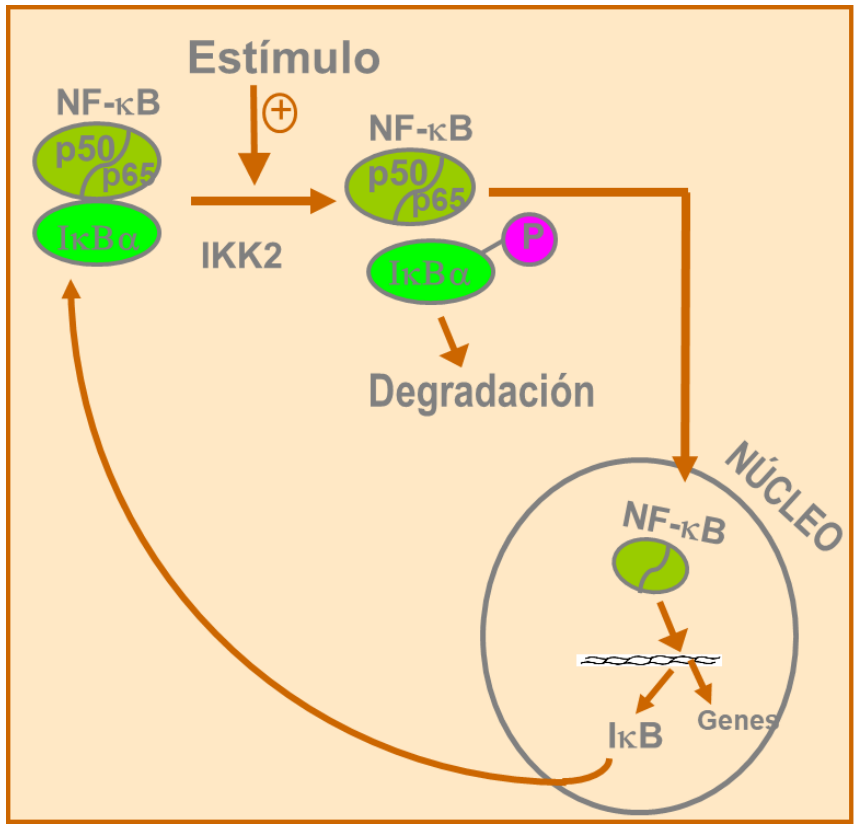
## Ácidos grasos insaturados trans:

De origen animal e industrial. Consumo elevado de grasas "trans" aumenta un 34% el riesgo de muerte (mayoritariamente por enfermedad cardíaca)
Producen:

- Aumento de colesterol
-Degradación parcial en $\beta$-oxidación → escape de la mitocondria → altera síntesis de colesterol, degrada membranas, altera expresión génica….



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS




## FACTOR NUCLEAR KAPPA DE LINFOCITOS B (NF-κ B)

► El NF-κB regula **la respuesta inmunitaria**, **la inflamación**, **proliferación celular**, **apoptosis** o **diferenciación celular**.

► El NF-κB se encuentra en el citoplasma en forma inactiva y su localización subcelular está controlada por una familia de proteínas inhibidoras: **IκB**.

► La exposición de las células a diferentes estímulos extracelulares lleva a una rápida **fosforilación**, **ubiquitinización** y **degradación de IκB**, lo cual libera a NF-κB para su translocación al núcleo, donde se unirá a los promotores de una amplia variedad de genes, activando su transcripción.

► La translocación de NF-κB al núcleo está regulada por varios **AGPI**: el **ácido araquidónico** estimula su translocación, mientras que el **ácido eicosapentaenoico** (EPA) inhibe su translocación. Por otro lado, los **acidos grasos ω-3**, en general, disminuyen la transcripción de genes diana de NF-κB, al disminuir la fosforilación de IκB.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS

## RECEPTORES ANÁLOGOS DE TOLL (TLR)

► Los TLR son receptores transmembrana implicados en la **detección de agentes patógenos invasores** y en la **inducción de la respuesta inmunitaria** con el fin de activar los mecanismos de defensa. En humanos se han identificado 11 TLR.

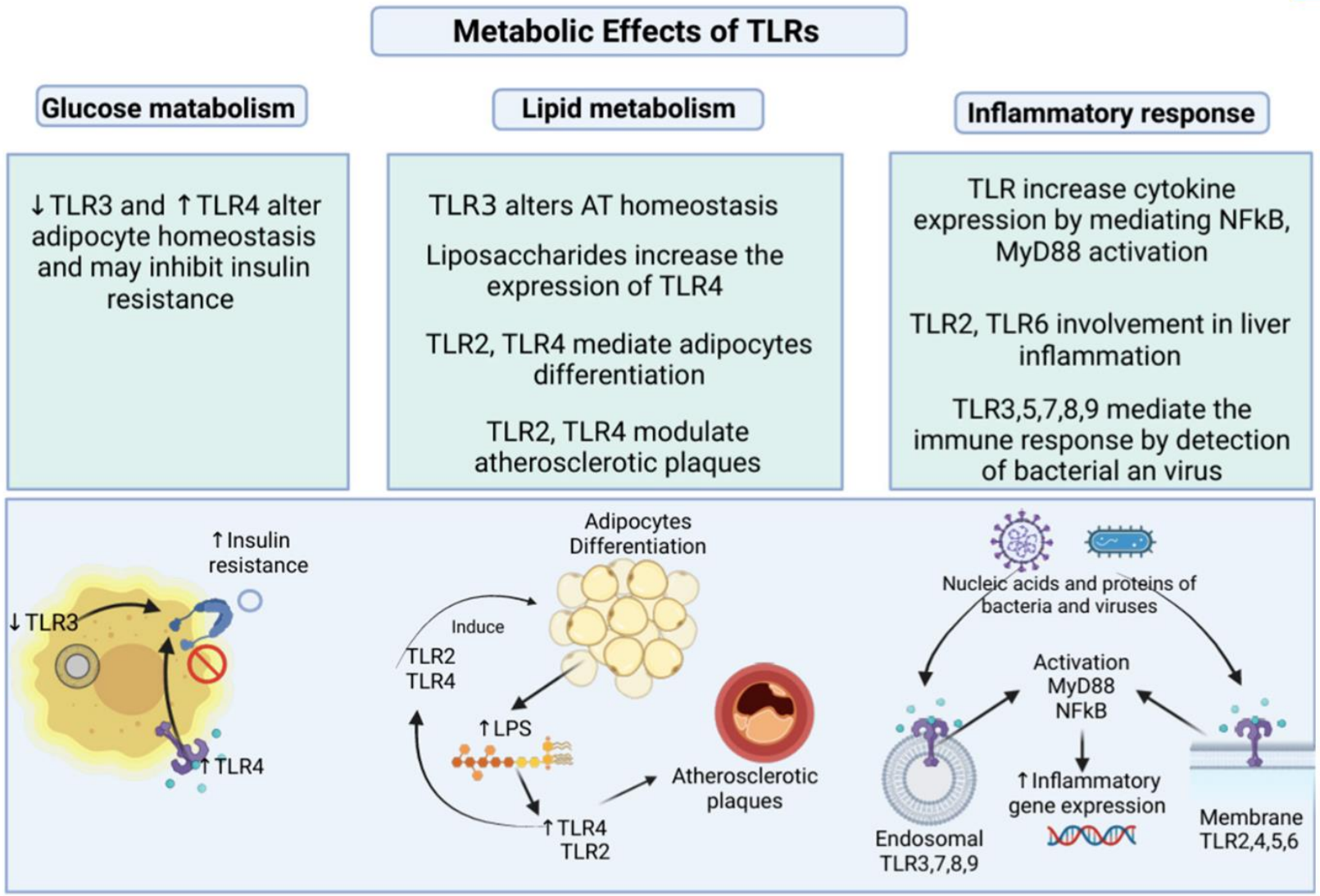
► Los TLR reconocen patrones moleculares conservados en los microorganismos invasores como: lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos. Cada TLR reconoce diferentes patrones moleculares.

► Los TLR desempeñan un papel crítico en el desencadenamiento y regulación de la respuesta inmunitaria mediante la expresión de **proteínas proinflamatorias**, para conseguir la eliminación de los agentes patógenos invasivos.

► **La activación de los TLR se modula por distintos tipos de lípidos**, incluidos los ácidos grasos, lo que sugiere que el riesgo de desarrollar una enfermedad inflamatoria crónica puede estar influido por la grasa consumida en la dieta.

► La expresión de genes inflamatorios como **COX-2** o **iNOS** es inducida por **ácidos grasos saturados** a través de TLR.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR LÍPIDOS




**Los TLR regulan el metabolismo de la glucosa:** ↓TLR3 y ↑TLR4 se asocian con un aumento de la **resistencia a la insulina**.

► **TLR3 mantiene la homeostasis del tejido adiposo (AT):** importante para el equilibrio metabólico del tejido adiposo.

► **TLR2 y TLR4 influyen en la diferenciación de adipocitos:** participan en la formación y función del tejido adiposo.

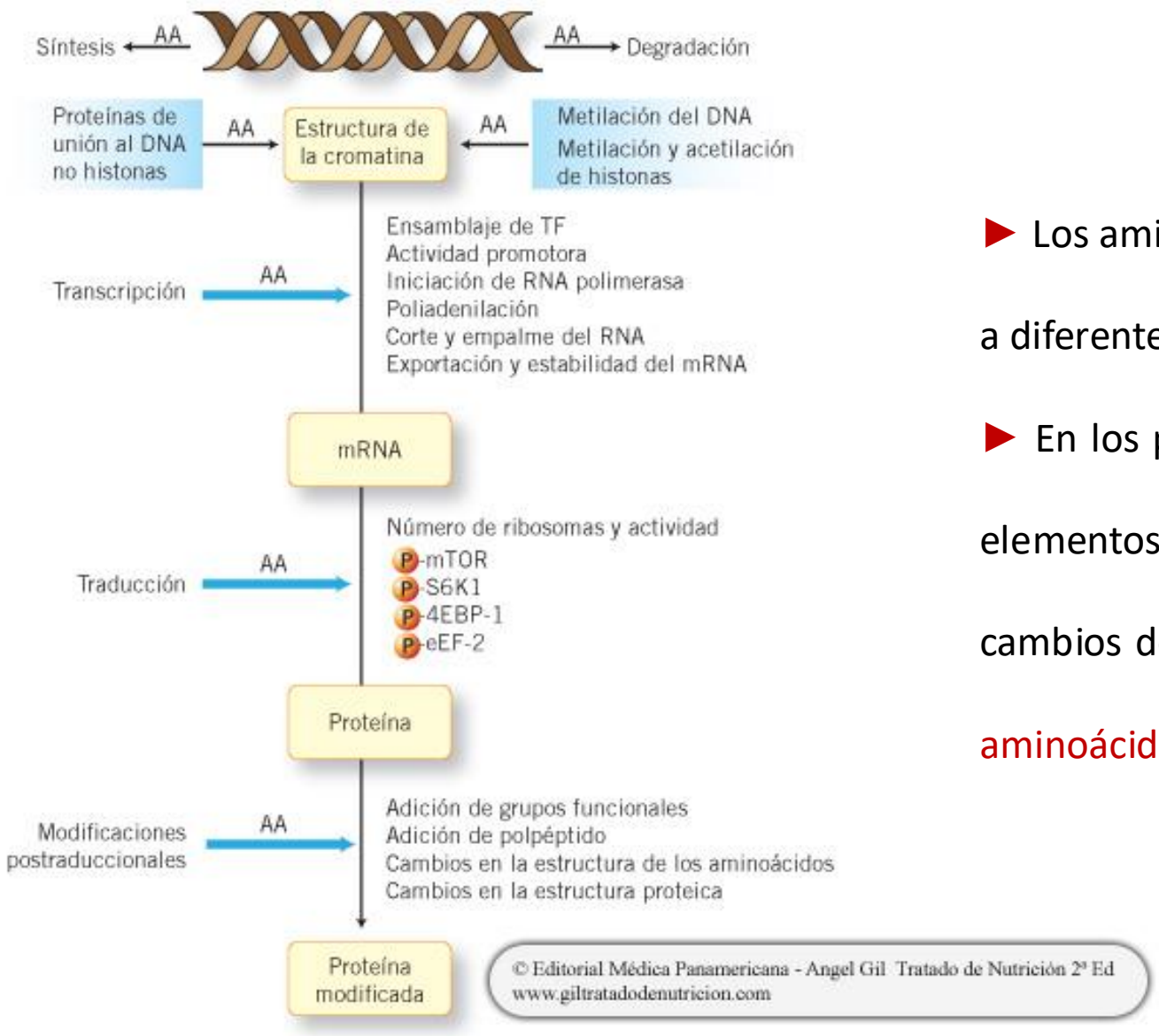
► **TLR4 (y TLR2) modulan el metabolismo lipídico:** están aumentados en **placas ateroscleróticas**, contribuyendo a enfermedad cardiovascular.

► **Los TLR activan la respuesta inflamatoria:** al reconocer patógenos, inducen la expresión de **citocinas y genes inflamatorios** mediante vías como NF-κB

The Role of TLRs in Obesity and Its Related Metabolic Disorders , *International Journal of Molecular Sciences*, *2025*

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR AAs Y OTROS COMPUESTOS NITROGENADOS

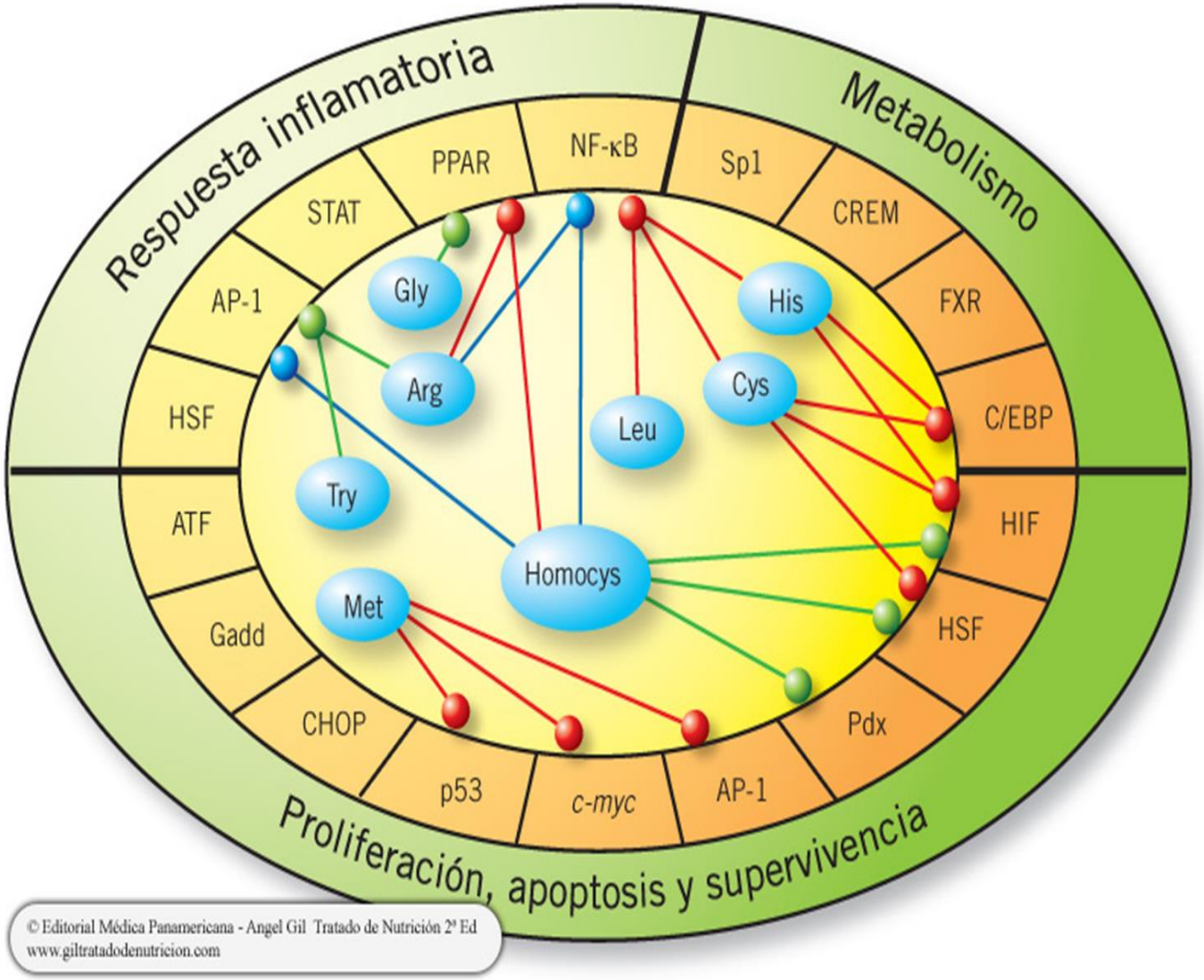
# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR AAs Y OTROS COMPUESTOS NITROGENADOS




► Los aminoácidos tienen efectos sobre la expresión génica a diferentes niveles.

► En los promotores de algunos genes se han identificado elementos de unión específicos para FT que responden a cambios de concentración de aa: elementos de respuesta a aminoácidos (AARE).

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR AAs Y OTROS COMPUESTOS NITROGENADOS




GENES CUYA TRANSCRIPCIÓN ESTÁ REGULADA POR AA (GLUTAMINA NO INCLUIDA) INDICANDO LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS

- **NF-κB** – Nuclear Factor kappa B
- **PPAR** – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
- **STAT** – Signal Transducer and Activator of Transcription
- **AP-1** – Activator Protein 1
- **HSF** – Heat Shock Factor
- **ATF** – Activating Transcription Factor
- **Gadd** – Growth Arrest and DNA Damage-inducible proteins
- **CHOP** – C/EBP Homologous Protein (also known as DDIT3)
- **p53** – Tumor Protein p53
- **c-Myc** – Cellular Myc (proto-oncogene transcription factor)
- **Sp1** – Specificity Protein 1
- **CREM** – cAMP Response Element Modulator
- **FXR** – Farnesoid X Receptor
- **C/EBP** – CCAAT/Enhancer Binding Protein
- **HIF** – Hypoxia-Inducible Factor

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR AAs Y OTROS COMPUESTOS NITROGENADOS

## ACCIÓN DE LA GLUTAMINA EN LA REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

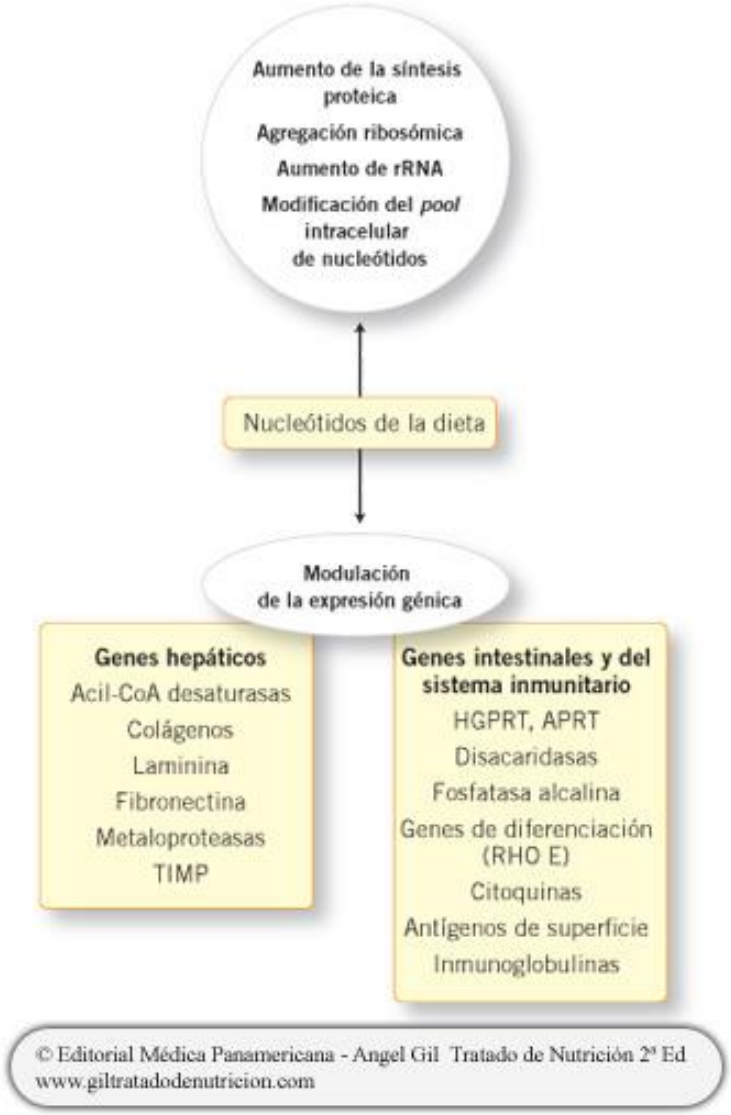
► Los estudios de genes que responden a **glutamina** y los factores de transcripción implicados permiten clasificar los efectos específicos en:

1. Acciones metabólicas: la glutamina estimula una serie de vías metabólicas como la síntesis hepática de lípidos, la síntesis de glucógeno, la gluconeogénesis y la síntesis de proteína en el músculo.

2. Efectos sobre la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular: la glutamina puede estimular la diferenciación celular en células pancreáticas, mediante un aumento en la expresión del gen *Pdx1*, gen esencial para la diferenciación y la función de las células β pancreáticas. Por otra parte, se ha demostrado que la depleción de glutamina da lugar a un descenso en la expresión de p53.

3. Respuesta inflamatoria, los efectos antiinflamatorios de la glutamina se modulan a través del factor NF-κB. Así, la depleción de glutamina en líneas celulares de cáncer de mama conduce a una activación de NF-κB y la consiguiente expresión de la IL-8.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR NUCLEÓTIDOS




► A nivel intestinal, los nucleótidos dietéticos regulan la proliferación y el recambio de las células intestinales. Así, **dietas ricas** en nucleótidos favorecen la expresión de los genes que codifican el transportador de nucleótidos pirimidínicos **CNT1** y el de nucleótidos púricos **CNT2,** también se observa un aumento en la expresión del gen de la **hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa**, que participa en el metabolismo de las purinas.

► A nivel de diferenciación, se ha observado que las dietas ricas en nucleótidos favorecen la expresión de genes para **proteínas antiapoptóticas** y de **proteínas G** que participan en determinadas rutas de transducción de señales.

► A nivel **hepático**, se observa un patrón de expresión muy similar al descrito en intestino para CNT1 y CNT2. Esto podría tener una relevancia importante en procesos de regeneración hepática.

► A nivel de las **células sanguíneas**, se observa un efecto específico de los nucleótidos sobre las células del sistema inmunitario, como linfocitos y macrófagos. En linfocitos, los nucleótidos estimulan la síntesis de **citoquinas** y la producción de **inmunoglobulinas**. Este hecho se ha observado en los **recién nacidos** alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con nucleótidos.

► En el **sistema nervioso**, los nucleótidos estimulan la proliferación de astrocitos y la proliferación neuronal, induciendo la expresión del **factor de crecimiento nervioso (NGF)**.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS

## VITAMINA A

En este grupo se engloban los retinoides y carotenoides. El más relevante a nivel de la expresión génicas es el retinol / ácido retinoico. El ácido retinoico es el ligando de los receptores nucleares de la familia **RARs.**

Algunos derivados también pueden actuar como ligandos de los RARs y de otros receptores nucleares de la familia de los **RXRs.**

► Los RARs funcionan generalmente como activadores transcripcionales. Los RXRs tienen una función activadora similar, pero además, pueden actuar como factores accesorios de otros receptores nucleares. Los heterodímeros RAR-RXR son las unidades transcripcionales más potentes.

► La vitamina A desempeña un papel en muchas áreas del sistema inmunológico, particularmente en la diferenciación y proliferación de células T. También en procesos de hematopoyesis y diferenciación de queratinocitos.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS

## VITAMINA D

► El término vitamina D engloba a dos moléculas químicamente relacionadas: la **vitamina D2** o ergocalciferol y la **vitamina D3** o colecalciferol. La vitamina D2 proviene de alimentos de origen vegetal, mientras que la D3 proviene de las fracciones grasas de alimentos de origen animal (pescado azul, yema de huevo, mantequilla, lácteos enriquecidos). Ésta es la forma más abundante en la naturaleza y puede ser sintetizada en el hígado. De los muchos derivados el más activo es el **calcitriol**.

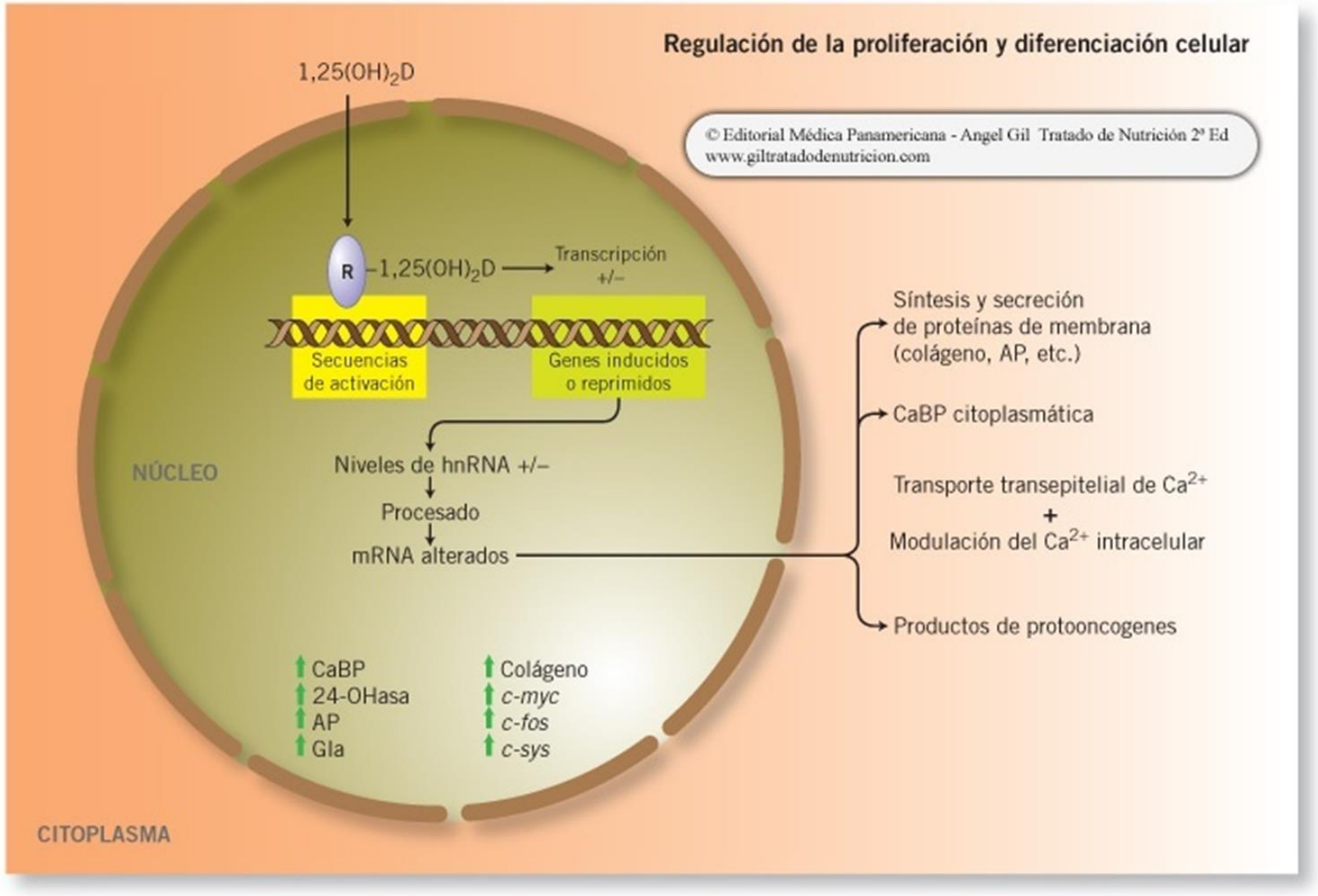
► Los órganos diana donde actúan los metabolitos activos de la vitamina D son el riñón, el hueso, el intestino, la glándula paratiroidea, el hígado y la célula β-pancreática.

► Uno de los receptores es intracelular y funciona como un receptor nuclear (**VDRnuc**) uniendo **calcitriol**. Los otros dos receptores (**VDRmem**) se encuentran en la membrana plasmática, estos receptores, tras la unión de su ligando correspondiente, desencadenan respuestas celulares rápidas, mientras que las respuestas en las que participa VDRnuc son más lentas.

► VDRnuc pertenece a la gran familia de receptores nucleares, los cuales funcionan de manera muy similar. El ligando, por su naturaleza hidrofóbica, difunde a través de la membrana al interior celular donde se une al receptor, éste sufre un cambio conformacional provocando su dimerización y migrando al núcleo donde reconoce secuencias específicas en los promotores de los genes diana.

► En el caso de VDRnuc, éste dimeriza con **RXR** y reconoce un elemento de respuesta a la vitamina D (**VDRE**) en los genes diana.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS

## VITAMINA E

► Distinguir su efecto como antioxidante del efecto sobre la expresión génica. Con respecto a su efecto sobre expresión génica: vitE (α–tocoferol) regula la expresión génica a través de un factor de transcripción asociado a tocoferoles denominado **TAP**.

► Los tocoferoles modulan la expresión del **receptor para las LDL en macrófagos**, cuya misión es captar LDL modificada oxidativamente, y la expresión del **colágeno α1**, la **colagenasa** y la **α–tropomiosina**.

## VITAMINA B6

► Los precursores inactivos de la dieta: piridoxina, piridoxal y piridoxamina son utilizados por el hígado para sintetizar la forma activa de la vitamina B6: el **fosfato de piridoxal**.

► Este compuesto es esencial para la actividad de las **transaminasas**. Sin embargo, también juega un papel esencial en la modulación de determinados genes.

► Diferentes trabajos han demostrado una interacción entre el fosfato de piridoxal y los **receptores nucleares de hormonas esteroideas**. **El fosfato de piridoxal modifica la conformación de estos receptores impidiendo su unión al DNA y alterando su capacidad para regular la expresión de determinados genes**.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR VITAMINAS

## VITAMINA C

► La vitamina C o ácido ascórbico es un importante antioxidante. El ácido ascórbico juega un papel esencial en la regulación de genes que codifican distintos tipos de **colágeno**.

► Regula a nivel transcripcional aumentando los niveles del mRNA de los genes de **procolágeno α1 y α2**.

► Reprime la expresión de genes que codifican proteínas que degradan el colágeno, como la **colagenasa IV** y la **metaloproteasa-2**.

## ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B12

► El ácido fólico y la vitamina B12 son importantes reguladores de enzimas que participan en la donación de grupos metilo, que son incorporados a diferentes macromoléculas, entre ellas el DNA.

► Diversos estudios demuestran que **los niveles de folato en la dieta pueden modular los niveles de metilación del DNA y con ello la expresión de determinados genes**.

► Se ha observado que la metilación del DNA también juega un papel esencial en patologías como arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria crónica y defectos durante el desarrollo.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR MINERALES

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR MINERALES

## ZINC

► Estabiliza determinadas conformaciones necesarias para la actividad de determinados factores de transcripción, que contienen **dedos de zinc.** Cofactor de las **RNA polimerasas I, II y III**.

► Es necesario para que el sistema inmunitario funcione apropiadamente. Participa en la división y el crecimiento de las células, al igual que en la cicatrización de heridas. Tiene propiedades antioxidantes y favorece la síntesis de colágeno.

## CALCIO

► Las elevaciones intracelulares en Ca2+ ocurren de una forma rápida y transitoria en diversos tipos celulares de naturaleza excitable, como neuronas o células secretoras. Estas elevaciones están correlacionadas con la inducción de la expresión génica de los llamados **genes tempranos**. Estos son miembros de la familia de Fos y Jun, el protooncogén c-Myc o el receptor nuclear huérfano (ligando desconocido) Nur77. El incremento de Ca2+ induce la activación de la **quinasa dependiente de calmodulina** y de la proteína **PKC (calcio dependiente)** que culmina en la activación de los genes c-fos y c-jun.

► Es un nutriente esencial para la salud ósea. Además, la ingesta de calcio en personas obesas disminuye el peso y la resistencia a la insulina, debido a que el adipocito aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR MINERALES

## HIERRO

► El Fe regula la expresión de determinados genes a través del control de la estabilidad del mRNA correspondiente.

► El Fe incorporado a través de la dieta, viaja en sangre unido al transportador **transferrina**. Este es reconocido por receptores específicos situados en las membranas plasmáticas de las células hepáticas.

► Una vez en el interior celular, el Fe se almacena unido a la **ferritina**.

► En situaciones de **escasez,** se aumenta la estabilidad del mensajero del receptor de la transferrina evitando su degradación. Ello resulta en una **síntesis mayor del receptor**, con la idea de captar el máximo de Fe circulante.

► En situaciones de **abundancia de Fe**, se induce una **mayor degradación del mRNA del receptor de la transferrina y un aumento de la traducción del mRNA de la ferritina**, con la idea de almacenar el exceso de Fe que le llega a la célula.

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA OTROS

## FITOESTRÓGENOS

► Químicamente se trata de **isoflavonas** que se encuentran glicosiladas en los alimentos y que pierden el residuo azucarado durante el proceso digestivo.

► Los más abundantes son la **genisteína** y la **gliciteína**, su estructura química es muy similar a la de los estrógenos sintetizados por el organismo, por lo que pueden competir con éstos y unirse a sus receptores nucleares.

► Los estrógenos son importantes controladores de la diferenciación celular a través de la modulación de la expresión de numerosos genes. Los fitoestrógenos podrían actuar de forma muy similar a éstos, aunque de una forma mucho más mitigada y más como agentes represores que activadores de la expresión génica.

► Los fitoestrógenos han adquirido una cierta importancia y se han incluido en ciertos alimentos especiales para retrasar los síntomas de la **menopausia** o de ciertas enfermedades provocadas por una desregulación hormonal, como la **osteoporosis**.

► También se han mostrado muy efectivos limitando la absorción de **colesterol** y retrasando la aparición de hipercolesterolemia y alteraciones cardiovasculares asociadas.

# BIBLIOGRAFÍA

- Ángel Gil  Hernández, Luis Fontana Gallego, María Dolores Mesa García. **Tratado de Nutrición**. Editorial Médica Panamericana S.A.